

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1978 - N° 276

HEPATOPATHIES A L'ALDOMET^R

**(A propos de 3 observations
et revue de la littérature).**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Daniel GUIBAUD

né le 17 Novembre 1943

à CHORGES (Hautes-Alpes)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554222_0001

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1978 - N° 276

HEPATOPATHIES A L'ALDOMET^R

**(A propos de 3 observations
et revue de la littérature).**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Daniel GUIBAUD

né le 17 Novembre 1943

à CHORGES (Hautes-Alpes)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
FACULTÉ DE MÉDECINE LYON-SUD

Année 1972 - 1973

HEPATOPATHIES A L'ALCOOL

(A propos de 3 observations
et revue de la littérature)



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 29 Juin 1973
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Daniel GUIBAUD

né le 17 Novembre 1942

à CHORGES (Indre-et-Loire)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. P. BRULA
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine :	GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
	ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
	SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
	LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
		Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine		M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation		M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques		M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques		M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..		Président du conseil d'UER : M. le Docteur J.J. COMTET (MCA)
		Directeur M. A. MILLON
Mathématiques.....		M. le Professeur P. PICARD
Physique		M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie		M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature		M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques		M. le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1		M. le Professeur A. VILLE
Institut Universitaire et Technologie n°2		M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire		M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire		M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique		M. le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur A. BEL

*Assesseurs : Monsieur le Professeur Agrégé P. PALIARD
Monsieur le Professeur Agrégé R. TETE
Monsieur le Professeur Agrégé J.C. EVREUX*

A mes Grands Parents

In memoriam.

A mes Parents

Leur vie de travail et de dévouement me servira d'exemple.

*L'étendue des sacrifices qu'ils ont consenti pour moi, n'a d'égale
que la générosité avec laquelle ils se les sont imposés.*

*Qu'ils trouvent dans l'achèvement de cette thèse, l'expression de
ma reconnaissance et de toute mon affection.*

A mes Soeurs et à mon Frère

*Que l'honneur de ce jour soit pour eux. En souvenir de notre
enfance heureuse, et en gage d'affection pour l'avenir.*



A mon Oncle et à ma Tante,

Qu'ils soient ici remerciés de tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A toute ma Famille

A tous mes Amis.



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur A. BEL

En tant qu'étudiant, nous avons pu apprécier la qualité et la clarté de son enseignement.

Il nous fait l'honneur de présider notre jury et ce n'est pas sans appréhension que nous attendons son jugement.

Qu'il trouve ici, l'expression de nos remerciements et de notre profonde gratitude.



A NOS JUGES,

Monsieur le Professeur Agrégé P. PALIARD,

Qui nous a aimablement autorisé à utiliser deux observations de son Service.

Qu'il en soit très sincèrement remercié.

Il a bien voulu s'intéresser à notre sujet. Nous lui sommes reconnaissant de prendre place parmi nos juges.

Monsieur le Professeur Agrégé R. TETE,

Nous lui devons le sujet de cette thèse qui nous a beaucoup appris.

Nous avons pu apprécier son profond sens clinique et la sûreté de son diagnostic. Nous le remercions de l'intérêt qu'il nous a témoigné, de ses conseils éclairés, de l'aide qu'il nous a apporté.

Qu'il soit assuré de notre profond attachement et de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé J.C. EVREUX,

Dont l'accueil nous a profondément touché, ainsi que sa grande disponibilité à notre égard.

Nous le remercions pour son concours dans la recherche des observations.

Il nous fait l'honneur d'avoir bien voulu juger ce modeste travail. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de nos sentiments pharmacovigilamment respectueux.



Nous tenons à remercier Madame le Docteur N. LERY du centre de Pharmacovigilance, pour l'aide qu'elle nous a apporté et les conseils qu'elle nous a prodigués.

A tous nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux de LYON.

Au Docteur Gilbert GASPERINI,

En le remerciant pour tout ce qu'il nous a fait découvrir et permis d'apprendre.

Nous avons admiré l'intégrité de sa conscience professionnelle.

Puisse son exemple, guider toute notre carrière.



INTRODUCTION

HISTORIQUE



Le nombre toujours croissant de drogues actives et puissantes rend de plus en plus fréquentes les réactions médicamenteuses secondaires : c'est la rançon du progrès.

Comme la plupart de ces agents thérapeutiques sont métabolisés par le foie, il n'est pas étonnant que cet organe soit la cible principale de ces réactions indésirables.

C'est ce qui explique l'augmentation de fréquence des hépatites médicamenteuses, souvent ictériques, parfois anictériques, ces dernières années.

Depuis son introduction dans l'arsenal thérapeutique, en 1960 par OATES et al. (42), l'alpha-méthyl-dopa (A.M.D.) ou ALDOMET[®] est devenue une des médications les plus couramment prescrites dans le monde, pour le contrôle de l'hypertension artérielle. Ses effets secondaires incluent : sédation, dépression, baisse de l'acuité mentale, bouche sèche, langue douloureuse, lactation spontanée, fièvre, dérangement gastro-intestinal, granulocytopenie, thrombopenie, anémie hémolytique avec test de COOMBS positif, et enfin des troubles hépatiques qui ont été décrits plus rarement au début.

Dès 1962, GILLEPSIE et al (17), dans une étude des effets cliniques et chimiques de l'A.M.D. chez des hypertendus, attiraient l'attention sur la possibilité d'anomalies transitoires des tests de la fonction hépatique, notamment au niveau des enzymes.

En 1964, MORIN et al (41), rapportent un cas d'hépatotoxicité parmi les 45 malades étudiés ; la ponction biopsie hépatique pratiquée à ce moment, montrait une altération du tissu hépatique surtout dans les espaces porte ; l'apparence histologique était semblable à celle de l'hépatite lupoïde.

Ce n'est qu'à partir de 1967, que plusieurs observateurs, en particulier, WILLIAMS et al (64), PERRET et al (46), et ZARDAY et al (67) exposent des cas de lésions hépatiques plus sévères de type hépatite active chronique, avec nécrose sub massive ou massive des hépatocytes.

ELKINGTON et al (14) en 1969, effectuent à propos d'un cas d'hépatite, la première étude d'importance, en regroupant l'expérience de 16 expérimentateurs de la méthyl-dopa. Sur 823 patients ils notent des anomalies de la fonction hépatique chez 52 d'entre eux. Ils en tireront des conclusions sur la fréquence du dommage hépatique.

Dès lors le risque étant mieux connu, les observations se firent plus nombreuses ; Actuellement le nombre d'observations publiées dépasse largement la centaine, mais nous verrons que ce chiffre mérite réflexion.

Dans cette étude effectuée à propos d'une observation d'hépatite chronique à l'ALDOMET du Pr. Ag. R. TETE, nous avons associé 2 cas du Pr. Ag. PALIARD, recueillis par le centre de Pharmacovigilance (Pr. Ag. EVREUX) ; puis nous essaierons de faire une revue aussi complète que possible de la littérature mondiale.

Pour ce faire, nous avons éliminé toute observation où l'A.M.D. était associée avec une autre médication réputée hépatotoxique, et dans la mesure du possible, nous discuterons de l'état antérieur avant d'imputer à la méthyl-dopa, l'hépatite.

Puis nous chercherons à établir les critères de diagnostic, cliniques, biologiques, histologiques, des différentes formes rencontrées :

- Hépatite aigue
- Hépatite cholestatique
- Hépatite chronique persistante
- Hépatite chronique active.

Enfin, nous essaierons de déterminer une explication pathogénique, et nous tirerons les conclusions de cette étude.

OBSERVATION

du Professeur Agrégé R. TETE

(Clinique Médicale C. Hôtel Dieu, Professeur A. VACHON).



Monsieur VEC ... Joseph, 69 ans.

Admission dans le service de gastro-entérologie le 27 février 1976, pour bilan d'une hépatosplénomégalie.

Antécédents :

Amygdalectomie à 17 ans.

Fracture de la clavicule à 20 ans.

Coxarthrose droite depuis 1972.

Psoriasis.

1973 : épisode de tachycardie supraventriculaire, paroxystique, avec défaillance cardiaque ayant nécessité l'hospitalisation dans le service de cardiologie du Pr. FROMENT.

Hypertension artérielle à 18, avec fibrillation auriculaire traitée par ALDOMET : 0,75 g/j de 1972 à Janvier 1976 puis par : VISKEN 2 cp/j, LASILIX 1 cp/j, ACYLANIDE 1 cp et THIOPURINOL 2 cp/j.

Crises de goutte.

Pas de notion d'allergie : ni alimentaire, ni médicamenteuse.

Tabagisme : 1 paquet par jour (arrêté depuis 3 ans).

Ethylisme : 1/4 litre de vin par jour.

L'histoire clinique débute le 2 février 1976, au soir par l'apparition de taches érythémateuses à la face ventrale des poignets, et s'étendant le lendemain aux extrémités et au tronc, mais respectant la face et le cuir chevelu.

Eruption chaude et non prurigineuse au début, devenant progressivement saillante et s'accompagnant d'un léger prurit, avec état fébrile à 38° 39°, frissons et arthralgies.

Ces taches disparaissent en 4 jours, avec une discrète desquamation ; Le malade est alors hospitalisé dans le service de dermatologie (Pr. COLLOMB) où on découvre :

- une hépatosplénomégalie, ancienne car déjà mentionnée dans le dossier cardiologique depuis plus de 2 ans.
- arythmie par fibrillation auriculaire, avec souffle systolique irradiant dans le cou.
- tremblement des extrémités persistant au repos.

Le bilan biologique montre :

- Leucopénie et thrombopénie.
- Glycémie augmentée à 1,25 g/l.
- Hyperazotémie supérieure à 0,60 g/l.
- Hyperuricémie.
- Bilan hépatique avec : retard d'élimination de la BSP, sans cytolyse, ni cholestase, ni inflammation ; baisse du TP.
- En fin de séjour en dermatologie, NF et Myélogramme sont normaux.

Hémopathie et collagénose ont été discutées et éliminées.

Un bilan biologique et immunologique (sérodiagnostic de Wright et Widal, sérologie des rickettsioses, réaction de complément pour les adéno-virus, dosage des immunoglobulines, anticorps anti nucléaires, anti muscle lisse, anti mitochondrie, cellules LE) s'est révélé entièrement négatif. De même le test de SHELLEY pour le LASILIX et le VISKEN était également négatif.

La sortie est autorisée le 20 Février 1976 avec un traitement comprenant ACYLANIDE, ALDACTAZINE, ATRIUM, COLCHICINE, THIOPURINOL.

Le LASILIX qui avait été introduit depuis 1 mois seulement a été arrêté devant la suspicion de sa responsabilité dans l'histoire clinique.

Mais le lendemain, 21 Février 1976, chez lui le malade présente des frissons importants, avec des clochers fébriles à 39⁰8, cédant en une journée sous antibiotiques oraux.

Le 23 Février, le malade est à nouveau admis en dermatologie ; l'ictère était léger et il n'y avait pas de nouvelle éruption de taches purpuriques.

Le bilan biologique montrait alors :

- une hyperbilirubinémie à 61 mg/l avec B.C. : 47
B.L. : 14
- transaminases sériques SGOT : 50 UI
SGPT : 80 UI.

Devant ce tableau, le malade est muté dans le service de gastro-entérologie.

EXAMEN à l'ENTREE :

Poids : 69 kg — Taille : 1,70 m.

Température : 37⁰5 - 38⁰.

Sub ictère conjonctival.

— *Coeur vaisseaux* :

TA : 13.

Arythmie par fibrillation auriculaire.

Souffle systolique irradiant en écharpe et dans le cou.

Souffle fémoral droit.

Pouls périphériques perçus, sauf ceux du pied droit oedématié.

— *Respiratoire* :

R.A.S.

— *Abdomen* :

Ventre souple, mais adipeux.

Hépatomégalie à 3 travers de doigt.

Splénomégalie à 3 travers de doigt.

Pas de reflux hépatojugulaire.

— *Neurologie* :

Réflexes ostéo tendineux présents.

Tremblements des mains avec gestes maladroits.

— *Divers* :

Aires ganglionnaires libres.

Carpe rigide, avec douleur articulaire à la mobilisation.

Chevilles et cou de pied droit oedématié et inflammatoires.

BILAN BIOLOGIQUE :

28/2/76	GR	3790.000	GB	4900		
	Ht	34	PN	62	L	15
	Hb	10,9 g/l	PE	8	GL	7
	VG	0,89	PB	0	M	8
	VCM	89,5				
	CCHM	32				

Plaquettes 80.000
 Glycémie 0,98 g/l
 Calcium 91 mg/l
 Urée 0,42 g/l
 Créatinine 14,5 mg/l

Ionogramme :
 Na 138 meq
 k 4,6 meq
 cl 100 meq
 Bicarbonate 27 meq

Protéine totales 69 g/l

Bilirubine totale 7 mg/l

IBC 201
 CS 8
 Fer 17

Antigène AUSTRALIA : négatif.

1/3/76 Electrophorèse des protéines : Protides totaux 65 g/l
 Albumine 48 %
 α_1 5 %
 α_2 11 %
 β 7,8 %
 γ 21 %

Dosage immunochimique des immunoglobulines :

IgA : 315 mg/100 ml
 IgG : 1852 mg/100 ml
 IgM : 126 mg/100 ml

Immunoélectrophorèse : aspect normal.

2/3/76 Test de migration des leucocytes à l'ALDOMET : positif.
 Transaminases : SGOT 18 UI BSP : 0,069
 SGPT 30 UI
 Phosphatases alcalines : 2,4 UB.

4/3/76 Test de COOMBS direct : négatif.

16/3/76 GR 3750.000 GB 5400
 Ht 38 PN 72 L 16
 Hb 10,5 g/l PE 8 GL 8
 VG 0,87 PB 2 M 2
 VCM 101
 CCHM 28

Plaquettes : 132.000

Bilirubine totale : 4 mg/l
 C : 0
 L : 4 mg/l.

Transaminases
 SGOT : 13,5 UI
 SGPT : 13 UI

Phosphatases alcalines : 2,4 UB

Electrophorèse des protéines :	Albumine	45 %
	α 1	5 %
	α 2	10,5 %
	β	14 %
	γ	22,5 %

Le 4 Mars 1976, une laparoscopie pratiquée par le Pr. Ag. R. TETE montrait une hypertrophie hépatique nette. Une coloration claire en résille, mais la surface présente un aspect chagriné avec fin réseau capillaire sous capsulaire ; le bord antérieur est remanié ; aspect de sclérose modérée, éthyl ou hépatitique ? Vésicule normale.

Histologie de la biopsie hépatique (Dr. M. GUILLAUD) : "fragment dissocié ; fibrose péri portale importante à tendance extensive permettant pratiquement d'affirmer la cirrhose ; celle-ci est assez bien limitée, peu inflammatoire ; les lésions hépatocytaires sont également modérées (stéatose < à 10 % sans aspect dégénératif des hépatocytes et sans nécrose hyaline)".

La radiographie des voies biliaires objectivait un retard d'élimination.

L'ictère ayant rapidement régressé, en moins d'une semaine, les transaminases, peu élevées au départ, s'étant normalisées en quelques jours, la seule donnée qui persiste est l'hépatosplénomégalie à 3 travers de doigt.

La sortie du service est décidée le 18 mars 1976, avec le traitement précédent plus 2 cp de SOLUPRED et 2 cp de CHLORAMINOPHENE.

Le malade sera alors suivi en consultation externe ; Une première fois le 13 avril 1976, le traitement paraît bien supporté et les manifestations articulaires ont disparu ; cliniquement foie et rate sont perçus de façon identique et biologiquement le bilan est normal :

Transaminases : SGOT 25 UK	Phosphatases alcalines : 3,4 UB
SGPT 26 UK	Bilirubine totale : 9 mg/l

Trois mois après, le 27 Juillet 1976, le patient va bien : l'asthénie a disparu, l'appétit est bon il n'y a pas d'algies rhumatismales. L'examen clinique montre un foie ++ et une rate ++ tandis que le bilan biologique est strictement normal.:

Transaminases : SGOT 23 UK	Phosphatases alcalines : 3 UB
SGPT 27 UK	TP : 100 %

On décide alors de diminuer le SOLUPRED et le CHLORAMINOPHENE à 1 cp de chaque par jour.

Une nouvelle hospitalisation est décidée le 4 Octobre 1976, soit 7 mois plus tard, pour pratiquer une seconde biopsie hépatique, afin de discuter d'un éventuel arrêt des corticoïdes.

L'état général est bon, l'appétit conservé ; il n'y a pas d'asthénie ; Au point de vue fonctionnel digestif, on ne note pas de douleur ni de troubles dyspeptiques.

On remarque un aspect bronzé des téguments et la persistance d'un léger sub ictère conjonctival.

— *Coeur vaisseaux* :

TA : 14,5/7

Arythmie par fibrillation auriculaire.

Souffle méso systolique 2/6 irradiant en écharpe et au cou.

Les pouls périphériques sont perçus sauf les tibiaux postérieurs et pédieux droit et gauche.

— *Pulmonaire* :

Auscultation normale.

— *Abdomen* :

Ventre souple.

Hypertrophie du lobe gauche du foie à 1 travers de doigt.

La rate n'est plus perçue.

— *Neurologique* :

Réflexes ostéo tendineux normaux aux membres supérieurs, inexistants aux membres inférieurs.

Pas de BABINSKI.

Le bilan biologique montre :

GR 5.560.000
Ht 46
Hb 15,6 g/l
VG 0,87
VCM 83
CCHM 34

GB 5.400
PN 74 L 8
PE 2 GL 14
PB 1 M 1

Plaquettes 105.000
Fer 73
IBC 366
CS 20

Cholesterol total 1,76 g/l
Bilirubine totale 13 mg/l
BC 3
BL 10

Glycémie 0,91 g/l
Calcémie 107 mg/l.

TP 95 %

Transaminases SGOT : 17 UI
SGPT : 15 UI

Phosphatases alcalines 2,15 UB
BSP 0,087

Electrophorèse des protéines :

Albumine 54,5 %
 α_1 3 %
 α_2 8 %
 β 11 %
 γ 22,5 %

Anti corps anti nucléaires : négatif
anti muscle lisse : négatif
anti mitochondrie négatif.

Cellules LE : négatif.

Antigène AUSTRALIA : négatif.

Une cholécystographie orale se révèle normale.

Histologie des fragments de la ponction biopsie du foie (Dr. M. GUILLAUD) "fragments étendus au nombre de 4 et qui sont composés d'hépatocytes qui apparaissent tantôt formés d'un cytoplasme un peu clair, finement granuleux, tantôt plus dense ; les noyaux sont habituellement réguliers ; certains d'entre eux possèdent un nucléole hydropique tel qu'on en observe dans le diabète ou après traitement par les corticoïdes.

Si la stéatose existe, elle reste discrète, faite d'éléments vacuolaires souvent volumineux.

Il n'y a pas d'infiltration inflammatoire, pas de cytolysse au niveau des hépatocytes ; les espaces porte de petite taille sont le siège d'une fibrose assez dense dans laquelle on ne trouve que de rares éléments granulomateux ; un espace plus volumineux amorce une sclérose vaguement lobulante dans le parenchyme voisin.

Le réticulum est un peu épaissi avec une fibrose collagène ; il n'y a pas de stase biliaire.

En somme processus sclérogène ébauché sur un seul prélèvement ; il n'y a pas de signe d'inflammation actuelle de caractère évolutif".

La sortie du service est autorisée le 10 Octobre 1976 ; le CHLORAMINOPHENE a été arrêté et le SOLUPRED est poursuivi à raison d'un comprimé tous les 2 jours, jusqu'au 26 octobre, date à laquelle il est définitivement stoppé étant donné le résultat de la biopsie hépatique et l'amélioration clinique.

Le malade sera revu en consultation externe 6 mois après, le 19 Avril 1977; en bon état général, il se plaint essentiellement d'un léger tremblement du membre supérieur droit et de douleurs de sa coxarthrose droite ; il est suivi au point de vue cardiaque par le Pr. FROMENT qui a découvert une insuffisance aortique, et son traitement consiste essentiellement en

ACYLANIDE 1 cp 5 jours sur 7

ALDACTAZINE 1 cp par jour.

L'examen clinique montre une TA à 14/6 et l'auscultation cardiaque révèle effectivement une I.A. à 3/6 et un R.A. à 5/6.

La palpation abdominale retrouve un foie à 1 travers de doigt, tandis que la rate n'est pas perçue.

On conseille alors de pratiquer un nouveau bilan hépatique dans 6 mois.

DISCUSSION :

En résumé, l'histoire clinique a débuté par un syndrome éruptif et purpurique, avec fièvre discrète à 38°, et arthralgies. La biologie hépatique était perturbée :

- abaissement du taux de prothrombine
- retard à l'élimination de la BSP
- hypergammaglobulinémie à 16,5 g
- enzymes normales
- recherche de l'antigène AUSTRALIA négative.

Trois semaines plus tard, apparition d'un tableau d'angiocholite avec clochers fébriles à 39°8, frissons et ictère.

Biologiquement : hyperbilirubinémie

Transaminases modérément élevées.

A quelle étiologie rattacher l'altération hépatique ?

1/ Le facteur éthyl ne peut être retenu (la consommation de vin est très faible : 1/4 litre de vin par jour),

2/ Syndrome angiocholitique par obstacle cholédocien ; le début clinique : clochers fébriles, frissons, ictère bien que transitoire, plaiderait en faveur de cette hypothèse ; la biligraphie n'objective qu'un retard d'élimination et une voie biliaire principale libre ; un contrôle des voies biliaires en octobre ne montre aucune anomalie.

3/ L'hépatite virale, mais la recherche de l'antigène AUSTRALIA est négative à différents examens.

4/ Reste enfin la thèse de l'hépatite chronique à l'ALDOMET. La laparoscopie, qui montrait une coloration faible, avec capsulite en résille, et un aspect de sclérose modérée avec vésicule normale, mais surtout la biopsie hépatique qui révélait une fibrose périportale importante à tendance extensive, stéatose modeste, sans aspect dégénératif des hépatocytes et sans nécrose hyaline, sont compatibles avec l'hépatite chronique à évolution cirrhogène.

L'ALDOMET a été arrêté 1 semaine avant le début du syndrome clinique, sur le mode angiocholitique avec rash cutané et arthralgies, après un temps de latence particulièrement long, mais difficile à préciser car l'administration d'ALDOMET, remonte en 1972 et la mention d'hépatosplénomégalie à 1974.

Cette étiologie doit donc être prise en considération.

Nous verrons ultérieurement au cours de cette étude que le temps de latence peut varier considérablement de quelques jours à plusieurs années ; de même, le mode de début sous forme angiocholitique a été décrit en plusieurs occasions.

Le tableau présenté par notre malade doit donc être rattaché à une hépatite chronique, dont l'aspect histologique correspond à celui d'une hépatite chronique cirrhogène, à l'ALDOMET.

Le test de migration des leucocytes avec recherche de sensibilisation par la mise en évidence du M.I.F. s'est révélé positif à l'ALDOMET, pour les 3 dosages, 50 γ , 100 γ , 150 γ , alors qu'il était négatif pour le VISKEN et le LASILIX.

L'évolution sous traitement corticoïde et chloraminophène, vers une fibrose fixée à contrôler par une autre biopsie, est favorable et semble le confirmer.



LES OBSERVATIONS
DU SERVICE DU PROFESSEUR AGREGÉ PALIARD



OBSERVATION N° 1 :

Madame R... Elise, 63 ans.

Pas d'antécédents notables, en dehors d'une HTA depuis une vingtaine d'années, sans retentissement fonctionnel important et pour laquelle elle avait pris du TENSIONORME, puis BARONORME, avec régime sans sel et sans graisses, jusqu'en 1972, date à laquelle le traitement par méthylidopa est institué.

On ajoute du TRANXENE et VALIUM à partir de 1974.

Latence : Près de 3 ans.

Symptômes : Janviers 1975.

Crises douloureuses thoracique basse, avec frissons et constitution d'un tableau de sub ictère conjonctival en 3 jours.

Augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases, SGOT et SGPT ; la bilirubine est modérément augmentée.

Arrêt de la méthylidopa en Janvier 1975.

Les signes cliniques et biologiques ne régressent pas.

Février 1975 :

une laparoscopie ne montre rien d'anormal.

Mai 1975 :

Les radiographies des voies biliaires sont strictement normales.

Pourtant la clinique ne s'amende pas, l'ictère et le prurit sont identiques et au début juillet, la biologie s'aggrave (les phosphatases alcalines et la BSP sont anormales) ce qui motive l'hospitalisation dans le Service du Pr. Ag. PALIARD.

Début Juillet 1975, on pratique une ponction biopsie du foie, dont l'histologie révèle que l'ensemble des lésions est plus en faveur du diagnostic d'hépatite chronique active que d'une cirrhose biliaire primitive.

L'évolution sous traitement par QUESTRAN permet de noter une amélioration clinique avec une diminution de l'ictère et du prurit, mais la biologie reste toujours autant perturbée.

Fin Juillet 1975, une nouvelle radiographie des voies biliaires se révèle encore normale.

A ce moment, on pratique une laparotomie et une 2ème biopsie hépatique, qui ne font que confirmer les données précédentes.

On institue donc un traitement corticoïde de 3 mois et en Octobre 1975, la symptomatologie est peu modifiée. L'ictère a enfin disparu, mais le malade continue à présenter des épisodes de prurit de façon intermittente.

Les selles sont normales, mais de temps en temps, elles sont encore claires.

Par contre la biologie est pratiquement stationnaire, les phosphatases alcalines restant très élevées.

Tableau des examens biologiques :

Date des examens	Bilirubine totale mg/l	Phosphatases alcalines UI	SGOT UI	SGPT UI	BSP	TP %	Fer γ
Février 75 à Juin 75	8 à 18	411 à 184	70 à 90	103 à 140			
Début Juil. 75	17	2295 mUI/ml	80 mUI/ml	83 mUI/ml	K ₁ : 4,5 % T : 15'	100	91
Fin Juil. 75	30	3330	63 mUI/ml	65 mUI/ml		100	
Octobre 1975	17	1820 mUI/ml	155	304		100	171

- Augmentation légère des IgM début juillet 1975.
- Anticorps anti muscle lisse + au 1/50 début juillet 1975.
- Electrophorèse des protéines : Hypergammaglobulinémie au début juillet.
- Fin juillet 1975 : GR. 3.500.000 – GB. 9.000.

OBSERVATION N° 2 :

Monsieur CHAS ... Gaston, 75 ans.

Dans les antécédents on note :

1966 : intervention chirurgicale : résection d'un adénome prostatique.

Bronchite chronique avec tabagisme à 1 paquet par jour.

Pas de facteur éthyl.

Juillet 1975 : épisode d'eczéma du dos des mains et des mollets.

A cette occasion découverte : – d'un diabète

– d'une HTA à 20.

Prescription de methyldopa : 0,5 g/j en septembre 1975.

Latence : 7 mois.

Symptômes :

Vers le 20/3/76 : Apparition d'un ictère cutanéomuqueux d'installation progressive et qui n'a pas inquiété le malade pendant 3 mois.

Fin Mai 1976 : A l'occasion d'un contrôle de glycémie le laboratoire d'analyses signale un sang pâle et un sérum foncé (anémie !).

L'examen clinique note :

— ictère cutanéomuqueux franc.

— Coeur et vaisseaux : TA 18/10

Rythme sinusal.

— Abdomen : Hépatomégalie à 5 travers de doigt prédominant sur le lobe carré.
Splénomégalie possible.

La biologie montre :

— N.F. : anémie hyperchrome macrocytaire.

— Bilan d'hémolyse avec COOMBS direct +++

— Bilan hépatique normal sauf retard d'élimination de la BSP.

Les radiographies gastro-duodénales ne montrent rien d'anormal. La gastroscopie note un très discret cordon variqueux oesophagien et une atrophie antrale très nette avec gros pli pré-pylorique, sans ulcération.

Une biopsie gastrique a été pratiquée et l'histologie rapporte une muqueuse antrale tantôt normale, tantôt présentant des lésions d'atrophie à minima par sclérose interstitielle non ou peu inflammatoire.

On fait également une laparoscopie qui objective une hypertrophie hépatique surtout gauche, de coloration claire, à surface irrégulière avec ébauche de nodulations. Consistance plus ferme que la normale.

A cette occasion une biopsie hépatique a été pratiquée sur le lobe gauche.

Deux examens histologiques avec deux interprétations plus ou moins contradictoires.

1) Examen pratiqué par le Pr. PALIARD :

"Fragments dissociés, mais foie pratiquement normal en dehors d'une discrète microstéatose sans fibrose ni réaction inflammatoire".

2) Examen pratiqué à l'hôpital Edouard HERRIOT :

"Fibrose à tendance annulaire avec surcharge hémossidérique de répartition assez irrégulière. Biopsie très fragmentée n'intéressant aucun espace porte. Il n'existe pas de signe de stéatose et pas d'altération hépatocytaire.

Résultats biologiques :

21/6/76	GR	3320.000	GB	4.200
	Hb	11,6 g/100 ml	PN	70
	VGM	102	PE	2
	CGHM	34,3		
	Ht	34,4		

Bilan d'hémolyse :

anémie nette sans nette réticulocytose.

Hyperbilirubinémie modérée : Bilirubine totale : 20 mg/l

BC	1
BL	19

COOMBS direct +++

Fer sérique : 154 γ /100 ml

BSP K1 : 6,3 % (N : de 11 à 18 %).

Electrophorèse des protéines : normale

Albumine : 64,5 % Protéines totales : 75 g/l.

α_1 : 1,6 %

α_2 : 5,4 %

β : 8,8 %

γ : 19,6 %.

22/6/76 Antigène AUSTRALIA négatif.

Diminution de la fraction C3 du complément : 55 mg/100 ml (normale : 110).

Fraction C4 normale : 30,6 mg/100 ml (N : 30).

Par ailleurs un myélogramme avait montré une érythroblastose à 40-45 % plutôt macrocytaire, sans mégaloblastose. Lignée granuleuse assez irritative ; Mégacaryocytes corrects.

On ne peut pas parler d'anémie de BIERMER sur cette moelle !

Le fer médullaire : fer surtout extra érythroblastique assez abondant (++ à +++) 80 à 90 % de sidéroblastes sans "ring cells".

Le bilan biologique permet de conclure à une anémie hémolytique à l'ALDOMET, réaction secondaire bien connue de la méthyldopa.

Il reste le problème de l'hépatomégalie avec biologie pratiquement normale, mais l'aspect laparoscopique et la seconde interprétation histologique plaident pour la cirrhose.

Il est donc licite d'imputer cette symptomatologie à une hépatopathie à l'ALDOMET.



REVUE
" *DE LA LITTERATURE MONDIALE*



Trois auteurs au cours de leur étude des effets de la methyldopa n'ont pas trouvé d'altération de la fonction hépatique :

- BAYLISS (1) Etude sur 20 malades 1962
- DALEY (11) Etude sur 20 malades 1962
- HAMILTON (21) Etude sur 69 malades 1963.

RAPPORTS DES CAS D'HEPATOTOXICITE

GILLEPSIE & al. (17) – 1962 :

Etude portant sur 82 malades traités avec methyldopa.

- 2 réactions fébriles dont une avec anomalies transitoires des tests hépatiques.
Homme de 47 ans.
ATCD : allergie médicamenteuse.
Prise de methyldopa
Latence : 12 semaines.
Symptômes : Fièvre (39⁰5)
Transaminases, phosphatases alcalines et bilirubine augmentées.
Biopsie : (après 13 semaines de traitement) Tissus hépatique normal.

IRVINE & al. (28) – 1962 :

Etude des effets de la methyldopa sur 15 malades.

- Chez 4 d'entre eux, augmentation transitoire des SGOT.
Les autres tests hépatiques sont normaux.
Retour à la normale sans arrêter le médicament.

CANNON (7) – 1963 :

- Rapport de 1 cas.
Prise de methyldopa.
Latence : 21 jours.
Symptômes : Fièvre, myalgies, hépatomégalie.
SGOT et SGPT augmentées.
Biopsie : Nécrose focale avec aggrégats de leucocytes, polymorphonucléaires.
Evolution : guérison rapide à l'arrêt du traitement.

COUNCIL ON DRUGS (10) – 1963 :

- Plusieurs cas d'anomalies transitoires des tests hépatiques avec un traitement de methyldopa sont rapportés, dont un cas avec jaunisse.
Prise de methyldopa.

Latence : 10 jours.

Symptômes : Syndrome grippal (grippe like illness), jaunisse.

Biopsie : Nécrose focale microscopique, compatible avec hypersensibilité médicamenteuse.

Evolution : Guérison rapide au retrait du médicament. Pas de réapparition de la jaunisse malgré la réintroduction du médicament.

HORWITZ & al. (24) – 1963 :

– Etude sur 125 malades.

– Observation de 6 cas d'anomalies progressives des tests hépatiques retour à la normale au retrait du médicament.

1 cas : Prise de methyldopa.

Latence : 10 jours.

Symptômes : Fièvre, malaise, frissons, ictère, SGOT augmentées et BSP perturbée.

Pas de biopsie.

Evolution : Guérison complète à l'arrêt du médicament.

KLAPPER & al. (31) – 1963 :

– Etude de 45 malades sous methyldopa.

Chez 3 d'entre eux augmentation transitoire des transaminases, sans aucune symptomatologie clinique ; Retour à la normale malgré la poursuite du traitement.

LAUWERS (33) – 1963 :

– Etude sur 28 malades.

1 cas de perturbation des tests hépatiques ;

(Floculation, phosphatases alcalines, bilirubine, transaminases, BSP).

Latence : 8 jours

Biopsie : Tissu hépatique normal.

Evolution : BSP normale 1 mois après le retrait du médicament.

SHEPS & al. (55) – 1963 :

– Etude sur 33 malades au départ, mais la methyldopa est arrêtée chez 11 malades au bout de quelques temps pour intolérance.

Apparition entre 1 et 34 semaines de tests de la fonction hépatique altérés dans 7 cas, mais sans symptomatologie clinique.

Dans 5 cas les altérations sont très minimales et consistent essentiellement en une augmentation des SGOT et SGPT (légère) qui régresse rapidement à l'arrêt du médicament.

1 cas est rapporté, mais il est pris en dehors de l'étude ci-dessus.

Méthyldopa : 0,5 puis 1 g/j.

Latence : 3 semaines.

Symptômes : Céphalées sous occipitales, puis fièvre, frissons, fatigue et anorexie. SGOT élevées.

Le jour suivant l'arrêt du médicament, petit malaise ayant entraîné l'hospitalisation.

Evolution : Normalisation des transaminases : SGOT en 10 j – SGPT en 15 j.

WEIL & al. (63) — 1963 :

- Etude de 25 malades traités à la methyldopa.
- 1 cas :
 - O.P. Femme de 40 ans.
 - Prise de methyldopa.
 - Latence : 3 mois.
 - Symptômes : Signes physiques de jaunisse sans disconfort abdominal objectif. Tests hépatiques perturbés.
 - Pas de biopsie.
 - Evolution : cliniquement bien 2 mois après, avec des tests hépatiques normaux.

COLWILL & al. (8) — 1964 :

- Etude des effets de la methyldopa sur 29 malades.
- 4 cas :
 - N° 1 :
 - I.S. Femme de 48 ans.
 - ATCD : HTA depuis 4 ans.
 - Pyélonéphrite chronique (néphrectomie en 1960).
 - Prise de methyldopa.
 - Latence : 7 jours.
 - Symptômes : Sécheresse de la bouche, fatigue, myalgies, fièvre, frissons. SGOT et phosphatases alcalines augmentées.
 - Pas de biopsie.
 - Evolution : La symptomatologie disparaît en 48 h après l'arrêt du médicament ; les phosphatases se normalisent en 1 mois.
 - N° 2 :
 - H.R. Homme de 50 ans.
 - ATCD : HTA depuis 10 ans avec HVG et rétinopathie. Emphysème modéré. Alcoolisme chronique.
 - Prise de methyldopa.
 - Latence : 9 jours.
 - Symptômes : Frissons, toux, fièvre avec délire, râles disséminés aux bases. SGOT augmentées.
 - Evolution : Apyrétique en 60 h. après l'arrêt du médicament ; reprise de la fièvre 12 h après une autre prise de médicament, et elle cède en 72 h à l'arrêt.
 - N° 3 :
 - R.S. Homme de 54 ans.
 - ATCD : HTA depuis 20 ans avec HVG et rétinopathie au stade II. Infarctus du myocarde ancien.
 - Prise de methyldopa + hydrochlorothiazide.
 - Latence : 4 semaines.
 - Symptômes : Fièvre 39°7, frissons, sensation de malaise. SGOT et phosphatases alcalines augmentées. BSP perturbée.
 - Pas de biopsie.
 - Evolution : Normalisation de la biologie en 1 mois.

N° 4 :

E.K. Femme de 54 ans.

ATCD : HTA essentielle.

Prise de methyldopa.

Latence de 5 jours.

Symptômes : Nausées, vomissements, fièvre, frissons, et myalgies, céphalées. Tests de floculation + + +, SGOT normales.

Pas de biopsie.

Evolution : Disparition des symptômes en 1 semaine après l'arrêt du médicament. Réapparition en cas de reprise.

MORIN & al. (41) — 1964 :

— Etude portant sur 30 malades.

— 1 cas : Femme de 52 ans.

ATCD : Hystérectomie et ovariectomie bilatérale. HTA modérée depuis 5 ans.

1^o exposition : 20/3/1962 methyldopa 1 g/j.

Latence : 6 semaines.

Symptômes : tests hépatiques perturbés (bilirubine, SGPT, Phosphatases alcalines).

Evolution : arrêt de l'A.M.D. le 2/5/1962. Amélioration en 4 semaines.

2^o exposition : 2/11/1962 methyldopa 1 g/j.

Latence : 2 semaines.

Symptômes : Sensation de vague indigestion avec tests hépatiques perturbés + + + (SGOT, SGPT, BSP).

Biopsie : Infiltration avec lymphocytes et cellules réticulaires autour des cholangioles ; aspect en ballon de quelques cellules trabéculaires avec pigments brunâtres ; corps hyalins arrondis (councilman) entre les trabécules.

Evolution : Amélioration rapide et retour à la normale des transaminases en 4 semaines.

GILMORE & al. (18) — 1965 :

— Etude portant sur 33 malades :

— 2 cas :

N° 1 :

Homme

ATCD : alcoolisme.

Latence : 13 semaines.

Symptômes : Jaunisse avec augmentation des SGOT, SGPT.

Biopsie : cirrhose floride.

Evolution : Amélioration clinique en 6 semaines. Problème de l'état pathologique antérieur ?

N° 2 :

Homme.

Latence : 10 semaines.

Symptômes : Frissons avec SGOT et BSP augmentées. Tests de floculation + + +.

Biopsie : Altération compatible avec une hépatite virale.

Evolution : Amélioration rapide mais nouvelle perturbation des transaminases après 2^o exposition.

LEONARD & al. (34) — 1965 :

— Etude de 63 malades, mais les tests n'ont été pratiqués systématiquement que chez 40 malades.

Aucun signe clinique de dysfonctionnement hépatique.

Chez 14 patients les tests hépatiques sont perturbés (SGOT, BSP, Phosphatases alcalines, Mac Lagan), détectés de la 4ème à la 48ème semaine de thérapie.

Parmi ceux ci une biopsie a été pratiquée au cours d'une laparotomie pour cholecystectomie : Tissus hépatique normal à la 6ème semaine de traitement.

COTTON & al. (9) — 1966 :

— L'étude comporte 45 malades.

La surveillance biologique de routine révèle des anomalies transitoires de la fonction hépatique (SGOT, Phosphatases alcalines) dans 2 cas ; Amélioration et retour à la normale de la biologie malgré la poursuite du traitement.

SMITH & al. (56) — 1966 :

— Etude des effets de la methyldopa sur 159 malades.

— Dans 4 cas : anomalie des tests de la fonction hépatique (augmentation des SGOT, SGPT, Phosphatases alcalines, et tests de floculation +++).

Parmi ces 4 cas, 3 patients montrent des signes cliniques de malaise flou, asthénie, discomfort abdominal).

La biopsie hépatique révèle dans les 3 cas une hépatite réactive non spécifique.

Rapide amélioration clinique.

HORWITZ & al. (25) — 1967 :

— Etude de 50 malades.

Altération des tests hépatiques dans 7 cas

dont 1 cas avec 2 expositions :

1^o exposition :

Latence : 7 semaines.

Symptômes : "Flu-like", malaise avec augmentation des SGOT, SGPT, BSP.

Biopsie : Nécrose dispersée et infiltration leucocytaire des triades portales.

2^o exposition :

Latence : 3 semaines.

Symptômes : SGOT, Phosphatases alcalines augmentées.

Evolution : Amélioration progressive de la 4ème à la 10ème semaine.

PERRET & al. (46) — 1967 :

— Etude de 5 observations d'acidose lactique.

— 1 cas :

R.L. Homme de 68 ans.

ATCD : HTA avec insuffisance cardiaque depuis plusieurs années.

Methyldopa : 0,5 g/j.

Latence : plusieurs mois.

Symptômes : Fatiguabilité anormale, ictère + + +, dyspnée, douleurs précordiales, acidose métabolique.

Hépatomégalie à 4 travers de doigt.

SGOT, SGPT, Phosphatases alcalines, bilirubine et fer sont augmentés.

Evolution : Mort.

Autopsie : l'histologie montre une stéatose hépatique massive avec nécroses péri lobulaires étendues.

FORRESTER & al. (15) – 1967 :

– Etude portant sur 10 malades.

Sexe : 8 femmes

2 hommes.

Age : varie de 47 à 62 ans.

Dose de methyldopa variant de 0,75 à 1,5 g/j.

La surveillance biologique de routine montre 2 cas de légère augmentation des transaminases, sans aucune symptomatologie clinique. Retour à la normale malgré la poursuite du traitement.

F.D.A. Clinicals abstracts (16) – 1967 :

– 4 cas :

N° 1 : Femme de 40 ans.

Latence : 2 semaines.

Symptômes : Fièvre, jaunisse, augmentation des transaminases, SGOT, SGPT, et bilirubine et phosphatases alcalines.

Pas de biopsie.

Evolution : guérison en 2 mois.

N° 2 : Femme de 42 ans.

Latence : 4 semaines.

Symptômes : Fièvre, jaunisse, SGOT, SGPT, bilirubine et phosphatases alcalines augmentées.

Pas de biopsie.

Evolution : guérison en 2 mois.

N° 3 : Femme de 64 ans.

Latence : 2 mois.

Symptômes : Fièvre, jaunisse, SGOT, SGPT, bilirubine et phosphatases alcalines élevées.

Pas de biopsie.

Evolution : guérison en 2 mois.

N° 4 : Femme de 69 ans.

Latence : 2 mois.

Symptômes : Fièvre, jaunisse, hépatomégalie, tendre et augmentation des SGOT, SGPT, Phosphatases alcalines.

Evolution : guérison en 2 mois.

WILLIAMS & al. (64) – 1967 :

– 2 cas :

N° 1

F.B. Femme de 66 ans.

ATCD : HTA depuis 3 mois.

Methyldopa : 0,5 g/j et Furosémide 40 mg/j.

Latence : 7 semaines.

Symptômes : Malaise progressif, anorexie, gêne épigastrique, jaunisse.

SGOT, SGPT, Phosphatases alcalines élevées.

Biopsie : 12 semaines après le début de la maladie. Nécrose cellulaire focale, altération hydropique des cellules hépatiques péri portales. Fibrose et infiltration lymphocytaire dans les tractus péri-portaux.

Hépatite chronique active.

Evolution : Amélioration clinique et retour à la normale des SGOT en 2 mois.

N° 2

S.P. Homme de 40 ans.

ATCD : Hypospadias, pyélite récurrente (U.I.V.).

Methyldopa : 1 g/j.

Latence : 18 mois.

Symptômes : gêne épigastrique, ictère avec urines foncées et selles pâles.

Bilirubine, SGPT, Phosphatases alcalines augmentées.

Biopsie : (10 semaines après le début de la maladie) Tissus hépatique normal, mais les tests hépatiques étaient normaux à ce moment.

Evolution : Guérison clinique et biologique en 10 semaines.

ZARDAY & al. (67) – 1967 :

– 1 cas :

Homme noir de 37 ans.

ATCD : HTA depuis 4 ans. Alcoolisme : 1,5 chopine de whisky par jour.

24/11/1964 : début de la methyldopa 1 g/j.

Latence : 11 semaines.

Symptômes : 12/2/65 : Douleurs épigastriques, anorexie, nausées, vomissements, amaigrissement, SGOT, bilirubine, phosphatases alcalines élevées.

16/2/65 : methyldopa 0,5 g/j.

20/2/65 : ictère, anorexie, amaigrissement, prurit modéré, selles pâles, foie à 2 travers de doigt. SGOT, bilirubine, phosphatases alcalines augmentées.

Biopsie : 17/3/1965 :

Architecture hépatique avec nécrose focale largement répandue ; exsudats étendus surtout autour de la veine centrale et des tractus portes.

Quelques éosinophiles et infiltration inflammatoire.

Evolution : Amélioration progressive et guérison clinique et biologique en 2 mois.

WYBURN-MASON & al. (66) – 1969 :

– 1 cas :

Homme de 74 ans.

Alcoolisme ++ (mais les tests hépatiques étaient normaux de 1961 à 1963).

Fin Août 1968 : Methyldopa 0,25 g/j.

Latence : 6 semaines.

Symptômes : ictère avec urines sombres, sans autres signes cliniques.

Bilirubine et phosphatases alcalines augmentées.

30/10/68 : arrêt de la methyldopa.

Pas de biopsie.

Evolution : Guérison complète en 1 mois après retrait du médicament.

PATON (44) — 1969.

Après avoir pris connaissance de la publication du cas précédent, il regrette qu'une biopsie n'ait pas été pratiquée.

Il considère le cas ci-dessus comme une simple hépatite et ne reconnaît pas la methyldopa comme agent déclenchant.

Il rapporte avoir eu 2 cas personnels :

— une réaction hépatique banale

— une jaunisse de type cholestatique.

Dans les 2 cas la biopsie hépatique montre des traits d'hépatite chronique active.

Il signale également la présence d'un test de COOMBS positif ainsi que des anticorps anti-nucléaires.

ELKINGTON & al. (14) — 1969 :

— 1 cas avec 3 expositions au médicament.

Homme de 57 ans.

ATCD : HTA depuis 6 ans. Urticaire avec phénobarbital, sécobarbital et pénicilline.

Ulcération rectale (thérapeutique stéroïde). Alcoolisme : 1/4 de bière et 3 onces de Whisky/J.

1^o exposition : Janvier 1967 : ALDOMET 1 g/j.

Latence : 7 jours.

Symptômes : Gêne abdominale, diarrhée, prurit, urines foncées puis 12 semaines après, ictère, nausées, vomissements, dégoût pour les cigarettes. Hépatomégalie tendre de 1 cm. SGOT et bilirubine augmentées.

Biopsie : Le 28/4/67 : Nécrose hépatocellulaire par plages et régénération avec infiltration leucocytaire mononuclée dans les tractus porte ; faible fibrose portale ; éosinophilie rare.

Evolution : Arrêt de l'ALDOMET le 26/4/67. Amélioration en 3 semaines.

2^o exposition : 14/6/67 : ALDOMET 0,75 g/j.

Latence : 3 semaines.

Symptômes : Identiques à la 1^o exposition, mais consommation excessive d'alcool. SGOT et phosphatases alcalines augmentées.

Evolution : Arrêt de l'ALDOMET le 7/7/67. Amélioration en 3 semaines.

3^o exposition : 4/8/67 : ALDOMET : 0,75 g/j.

Latence : 17 jours.

Symptômes : seulement une augmentation modérée des SGOT.

Biopsie : le 20/10/67 : plus de nécrose cellulaire, mais régénération active.

Evolution : Arrêt de l'ALDOMET le 23/10/67. Rapide amélioration. 11 mois après : tests hépatiques normaux.

WONG & al. (65) — 1969 :

— 1 cas avec 2 expositions :

Femme de 24 ans.

1^o exposition : methyldopa.

Latence : 6 semaines.

Symptômes : anorexie, vomissements, urines foncées, jaunisse. Augmentation des SGOT.

Pas de biopsie.

Evolution : guérison en 6 semaines à l'arrêt du médicament.

2^o exposition : methyldopa.

Latence : 2 semaines.

Symptômes : Anorexie, vomissements, urines sombres, prurit, jaunisse, hépatomégalie tendre.

Elévation des SGOT, bilirubine et phosphatases alcalines.

Pas de biopsie.

Evolution : Guérison en 10 semaines.

TYSELL & al. (61) — 1971 :

— 1 cas avec 2 expositions :

Femme de 38 ans.

ATCD : HTA au cours de la 36^{ème} semaine de grossesse traitée par phénobarbital, hydrochlorothiazide et résérpine.

Accouchement sans problème (5 ans auparavant).

1^o exposition : Janvier 1966 : methyldopa 1 g puis 0,25 g/j.

Latence : 53 jours.

Symptômes : démangeaisons, nausées, urines sombres, vague douleur épigastrique. SGPT, phosphatases alcalines augmentées.

Biopsie : Architecture hépatique normale, avec seulement une augmentation des cellules mononuclées dans les aires portales ; pas de preuve de maladie hépatocellulaire active.

Evolution : Arrêt de la methyldopa à l'apparition des symptômes.

Amélioration en 1 mois.

2^o exposition : 9/5/1969 : methyldopa : 0,5 g/j.

Latence : 19 jours.

Symptômes : Asthénie, nausées, prurit, urines sombres, avec ictère conjonctival. SGOT, SGPT, bilirubine augmentées.

Biopsie : Nécrose hépatocellulaire aiguë ; infiltration marquée des aires portales par des cellules mononuclées et cholestase modérée.

Evolution : amélioration en 3 semaines après l'arrêt du médicament.

ELIASTAM & al. (13) — 1971 :

— 1 cas avec 2 expositions :

M.H. Femme de 40 ans.

ATCD : HTA depuis 4 mois. Petite éruption des mains, des mollets et des pieds. Hépatomégalie de 2 à 3 cm.

1^o exposition : 21/10/68 methyldopa : 0,75 g/j.

Latence : 7 semaines.

Symptômes : Asthénie, éruption érythémateuse, nausées, vomissements, prurit, ictère

conjonctival, urines sombres et selles pâles puis ictère ++ avec hépatomégalie tendre de 8 cm. Pas de biopsie.

Evolution : Arrêt de la methyldopa le 15/1/69. Amélioration clinique en 15 jours.

2^o exposition : 27/1/69 methyldopa : 1 g/j.

Latence : 12 jours.

Symptômes : Identiques à la précédente exposition avec hépatomégalie et peut être rate palpable SGOT, SGPT augmentées.

Biopsie : Le 13/2/69 : architecture lobulaire normale préservée, mais altérations inflammatoires dégénératives qui ressemblent beaucoup à l'hépatite virale. Les hépatocytes varient considérablement en taille et densité de coloration et beaucoup de cellules contenaient 2 ou 3 noyaux. L'infiltration de sinusoides par les lymphocytes et des cellules mesenchymateuses étaient présente de façon diffuse, mais variait en densité ; rares éosinophiles ; endoplébite hépatique présente ; il y avait de grands amas de lymphocytes et parfois des cellules plasmatiques dans les espaces porte et disséminés en foyer dans plusieurs lobules ; les taches de tissu conjonctif ont révélé une augmentation modeste de la fibrose des tissus portaux et quelques foyers de destruction lobulaire. La microscopie électronique n'a pas permis de révéler des altérations différentes de celles de l'hépatite virale.

Evolution : amélioration rapide.

GOLDSTEIN & al. (20) – 1973 :

Etude de 21 cas d'hépatite chronique active au cours des douze mois précédents.

Sur 21 cas, 14 sont d'origine médicamenteuse dont 5 à la methyldopa.

– La dose variait de 0,5 à 1,5 g/j.

Sexe 5 femmes.

Latence : de 2 mois à 3 ans.

- Symptômes : Jaunisse : 4
 Hépatomégalie : 3
 Angiomes stellaires : 1
 Rash cutané : 1

Augmentation des SGOT et de la bilirubine dans tous les cas.

Biopsie : pratiquée dans tous les cas ; les faits caractéristiques sont rassemblés dans le tableau suivant :

		1	2
NECROSE	périlobulaire	5	2
	péricentrale	5	2
	panlobulaire	0	0
	sub massive	0	0
DEGENERESCENCE CELL	cell ballon	5	2
	corps acidophiles	2	0
INFLAMMATION	Tractus porte	5	2
	lame bordante	5	1
	pericentrale	3	1
	pseudo follicle	1	1
FIBROSE	septum intralobule	4	2
	grade I et II	4	2
	grade III et IV	0	0

(suite)

PROLIFERATION CANALICULE			
	Modérée	3	2
	sévère	0	1
REGENERATION	rosettes	1	2
	nodulaire	2	0
CIRRHOSE	Stade I et II	1	0
	Stade III et IV	0	0

N.B. dans la colonne N° 2 la biopsie n'a porté que sur 2 cas et 3 mois après le retrait de l'ALDOMET.

- Parmi les 5 cas, 1 malade avait eu dans ses antécédents une hépatite 2 ans auparavant.
Prise de methyldopa : Hépatite 2 mois après.
Biopsie : hépatite chronique active.
Arrêt de l'ALDOMET : retour à la normale des tests en 2 mois.
Reprise de l'ALDOMET : hépatite 15 j. après.
Biopsie : hépatite chronique active.
Arrêt de l'ALDOMET : biopsie 3 mois après : persistance de la nécrose hépatocellulaire.
Evolution générale des 5 cas : amélioration en 2 à 3 mois.

HOYUMPA & al. (26) – 1973 :

3 cas dont 2 avec réexposition au médicament :

- N° 1 : Femme de 50 ans.
ATCD : HTA depuis 20 ans.
1^o exposition : methyldopa 0,5 g/j. le 25/5/1970 plus chlorothiazide, diazepam, spironolactone.
Latence : 9 semaines.
Symptômes : Fièvre, frissons, anorexie, nausées, vomissements, ictère, urines foncées et selles pâles ; hépatomégalie de 2 cm ; SGOT, phosphatases alcalines bilirubine élevées.
Pas de biopsie.
Evolution : début août 70 arrêt de l'ALDOMET et le 28/9/70 les tests hépatiques sont normaux.

2^o exposition : methyldopa 0,75 g/j du 27/1/71 au 31/3/71.
Latence : 7 semaines.
Symptômes : vomissements, urines sombres, selles pâles, pas de prurit, ictère moyen, hépatomégalie tendre de 3 cm ; SGOT, phosphatases alcalines, bilirubine élevées.
Biopsie : 3/4/71 : inflammation portale modérée ; quelques éosinophiles éparpillés, nécrose centrolobulaire et nombreux corps acidophiles.
Evolution : Mort par hépatite fulminante le 14/4/71.
Autopsie : Nécrose centrolobulaire massive ; fibrose portale modérée, collagénisation de la portion centrale du lobule. Foie 990 g ratatiné.
- N° 2 : Femme de 55 ans.
ATCD : HTA depuis 18 ans.

1^o exposition : 10/11/70 : methyldopa 0,5 g/j. + digitaline chlorothiazide et guanethidine.
Latence : 10 semaines.

Symptômes : Asthenie, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, démangeaisons, selles pâles, ictère. SGOT, phosphatases alcalines augmentées.

Biopsie : Polymorphisme parenchymateux marqué et distorsion de l'architecture lobulaire ; nombreux ponts de nécrose par infiltration de cellules mononuclées ; exsudats des aires portales ;

Arrêt de l'ALDOMET entre le 8 et le 12/2/71.

2^o exposition : 13/2/71 au reçu de la biopsie avec le diagnostic de "hépatite virale".

Latence : 4 semaines.

Symptômes : ictère plus foncé avec hépatomégalie à 4 cm. SGOT, phosphatases alcalines augmentées.

Biopsie : (8/6/71) : Affaïssement du parenchyme, cicatrisation et gros exsudats inflammatoires chroniques évidente condensation de multiples tractus porte. Hépatite active chronique.

Evolution : Amélioration progressive en 8 mois et en mai 1972 scintigraphie hépatique normale et cliniquement bien.

— N^o 3 : Femme de 54 ans.

ATCD : HTA depuis 34 ans, infarctus du myocarde. Lithiase vésiculaire non compliquée.

7/1/71 : ALDOMET 1gr/j, 1j seulement, guérison de l'épisode cardiaque en 5 semaines.

31/3/71 : reprise de l'ALDOMET : 0,5 g/j.

Latence : 9 semaines.

Symptômes : Anorexie, urines sombres, frissons, ictère progressif et douleur abdominale.

SGOT, phosphatases alcalines, bilirubine élevées.

Biopsie : (1/6/71) : nécrose centrolobulaire avec effondrement. Début de fibrose et régénération nodulaire.

Evolution : Amélioration clinique en 6 semaines.

21/9/72 : Tests hépatiques normaux. 13/11/72 : cliniquement R.A.S.

BROUILLARD & al. (4) — 1973 :

— 1 cas :

Femme de 56 ans

ATCD : 1944 : mastectomie droite : carcinome.

1957 : mastectomie gauche : maladie fibro-kystique.

1961 : hémiglossectomie et curage du cou droit.

HTA.

Prise de methyldopa : 0,75 g/j.

Latence : 41 jours.

Symptômes : Asthénie, malaise, nausées, vomissements, ictère conjonctival, hépatomégalie de 2 cm. SGOT, bilirubine, phosphatases alcalines élevées.

Pas de biopsie.

Evolution : retour à la normale en 2 mois, mais les phosphatases alcalines restent élevées pendant 6 mois.

REHMAN & al. (50) — 1973 :

— 1 cas avec réexposition :

Femme de 51 ans :

ATCD : HTA depuis 20 ans, traitée par résérpine, hydralazine, hydrochloride, et

chorothiazide. Tests hépatiques normaux.

1^o exposition : 11/5/70 methyldopa : 0,50 g/j.

21/5/70 methyldopa : 0,75 g/j.

Plus chlorothiazide et spironolactone.

Latence : 11 semaines.

Symptômes : Nausées, vomissements, douleurs abdominales, ictère, frissons, hépatomégalie tendre de 2 cm. SGOT, bilirubine, LDH augmentées.

Pas de biopsie.

Evolution : 6/8/70 : arrêt de la methyldopa. Retour à la normale des tests hépatiques en 2 semaines et amélioration clinique.

2^o exposition : 27/1/71 : methyldopa : 0,75 g/j.

Latence : 9 semaines.

Symptômes : Jaunisse, sensibilité de l'hypochondre droit, pas d'hépatomégalie.

Biopsie : 8/4/71 : Nécrose centrolobulaire de partout, aires portales augmentées et contenant de larges exsudats comprenant des neutrophiles, parfois des éosinophiles et corps acidophiles.

Evolution : coma et mort le 14/4/71 (arrêt de la methyldopa le 9/4/71).

Autopsie : Nécrose centrolobulaire submassive, cellules hépatiques de la lame bordante écroulées, en ballon avec cytoplasme mousseux ; Condensation réticulaire avec début de collagénisation au centre des lobules ; fibrose portale modérée sans connections interlobulaires ou formation nodulaire. Hépatite aiguë fulminante.

GIRWOOD (19) – 1974.

– Etude des réactions secondaires des médicaments pour le N.H.S. (Galles et Angleterre).

Il détermine un rapport en divisant le nombre moyen de morts rapportés annuellement par le nombre moyen de millions de prescriptions par an (R/M). L'auteur rapporte 50 cas de jaunisse aiguë sur 2.460.000 prescriptions annuelles.

Médicament	Nombre de morts habituellement en 7 ans 1/2.	Prescriptions annuelles en millions (Galles et Angleterre).	R/M
Methyldopa	24	2,46	1,3

SCHWEITZER & al. (54) – 1974 :

– 1 cas :

M.R. Femme de 49 ans.

ATCD : HTA depuis 15 ans (traitée par réserpine, puis hydrochlorothiazide. 2 explorations complètes à la recherche d'une étiologie (HTA essentielle). Diabète depuis 4 ans (diabète mellitus). 2 transfusions (1949 - 1952) pour césariennes. 1965 : épisode douloureux abdominal : pas d'étiologie.

1^o exposition : methyldopa 0,75 g/j. + diazépam et insuline.

Latence : 10 semaines.

Symptômes : Asthénie, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, puis urines sombres, frissons, douleur abdominale, rash cutané et jaunisse. SGOT, SGPT, bilirubine, phosphatases alcalines élevées. Diagnostic : hépatite virale.

18/4/72 : Arrêt de l'ALDOMET.

Biopsie : (2/5/72) : Destruction des cellules parenchymateuses autour des aires portales ; la lame bordante est détruite ; aires portales mal définies entourées par de larges aires de stroma affaissé avec hyperplasie de plasmocytes ; les hépatocytes du reste du lobule sont gonflés, les noyaux augmentés, les nucléoles proéminents, les mitoses nombreuses.

Devant la persistance de transaminases élevées et l'hypertrophie du lobe gauche du foie, on pratique une 2ème biopsie :

Biopsie : (12/9/72) : Aires fibreuses élargies autour des structures portales, les noyaux sont encore augmentés mais moins frappant qu'à la 1ère biopsie ; quelques mitoses ; prolifération du tissu conjonctif dans les aires portales.

2^o exposition : 12/9/72 : methyldopa : 0,75 g/j.

Latence : 8 jours.

Symptômes : Fièvre, transaminases augmentées et hépatomégalie.

Evolution : 20/9/72 : arrêt de l'ALDOMET.

SGOT, SGPT diminuent progressivement en 4 mois et sont normales en 5 mois.

Biopsie : (5 mois après) : Specimen fragmenté ; hépatocytes uniformes, sans nécrose ou inflammation ; taille insuffisante pour voir le lobule entier stroma un peu effondré.

HOFFBRAND & al. (23) – 1974 :

– 1 cas avec réexposition :

Femme de 51 ans.

ATCD : HTA depuis quelques années.

1^o exposition : 23/5/73 methyldopa 0,75 g/j + cyclopenthiazide.

2/6/73 arrêt de la methyldopa.

2^o exposition : 19/10/73 methyldopa 0,75 g/j. seule.

Latence : 6 semaines.

Symptômes : Prurit généralisé, urines foncées, selles pâles, anorexie, jaunisse franche, foie tendre juste palpable. SGOT, LDH, phosphatases alcalines augmentées.

Laparotomie : R.A.S.

Biopsie : Foie de cholostase, pas d'anomalies morphologiques des cellules hépatiques, aucune évidence d'infiltration cellulaire.

Evolution : 20/12/73 : arrêt de l'ALDOMET.

Amélioration en 2 mois. Guérison totale en 5 mois.

TOGHILL & al. (60) – 1974 :

– Etude de 20 malades avec un dommage hépatique directement lié avec la methyldopa.

Sur ces 20 malades : 14 femmes) Age variant de 35 à 84 ans
6 hommes)

Durée du traitement : 2 semaines à 32 semaines.

Ces faits sont résumés en tableau :

D) Traits cliniques : HEPATITE COMMUNE : 14 cas dont 5 avec biopsie.

Cas	Sexe	Age	Latence en semaines.	SGPT UI	SGOT UI	Phosphatases alcalines UKA	Autres examens	Biopsie	Symptômes	Evolution
1	H	52	4	30		16		oui	Prodrome, anorexie, malaise, et fièvre puis ictère francs quelques jours après diarrhée. Cas n° 7 cellules LE +	Laparotomie expl ; guérison.
2	F	52	15		180	16,7				Guérison
3	F	35	8	300		23				Guérison.
4	F	64	6	260		19				Réapparition de l'ictère après deuxième exposition. guérison.
			10	140		21				
5	F	59	6	320		24,5				Guérison.
7	H	61	12	100		14	LE +			Guérison.
8	F	49	7	146		21				Guérison.
11	F	57	?	—	—	—				Réapparition de l'ictère après deuxième exposition. guérison.
			2		430	17,2				
12	F	60	4		700	61UI				Réapparition de l'ictère après deuxième exposition. guérison.
			2		430	110UI				
14	F	36	16	287		76UI		oui		Guérison.
16	H	62	9		940	29				Guérison.
17	F	37	?	—	—	—				Réapparition de la jaunisse après deuxième exposition.
			6	275		15		oui		
19	F	74	3	150		20,4		oui		Guérison.
20	H	45	3	320	660	530UI		oui		Guérison de la jaunisse. Mort d'urémie 10 mois après.

— BIOPSIES : 1. 14. 17. 19. 20.

Tractus portaux développés, infiltrés par des neutrophiles et des lymphocytes et des cellules mononucléées avec degré variable d'inflammation peri portale ; Degré moyen de prolifération canaliculaire ; évidence de nécrose centrolobulaire et focale avec quelques corps acidophiles ; régénération avec plages de cellule double.

II) TRAITS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE CHOLESTASE : 2 cas dont 1 avec biopsie.

Cas	Sexe	Age	Latence sem.	Bilirubine	SGPT UI	SGOT UI	Phosph. Alc. UKA	Autres examens.	Biopsie	Symptômes	Evolution
6	H	84	12	13,6		15	49	Coombs +	oui	{ Jaunisse prurit frissons : cholangite	Laparotomie. Guérison.
10	F	75	20	7,5	78		53,8				Guérison

— BIOPSIES : 6 - per opératoire.

Hépatite cholestatique : cholestase sévère avec bouchons biliaires et altération graisseuse modérée.

A l'autopsie : foie : pas de lésions hépatiques (mort 12 mois après : trouble cardiaque).

III) TRAITS CLINIQUES D'HEPATITE ACTIVE CHRONIQUE : 2 cas avec biopsie

Dose totale ALDOMET (en gr)

Cas	Sexe	Age	Dose tot. Aldomet	Latence sem.	Bil. T Mg/100ml	SGPT	Phosph. Alc.	Biopsie	Symptômes et autres exa- mens.	Evolution
9	F	61	150	15	3	240	13,5 UKA	Oui	id. hep. virale	Guérison.
15	H	51	448	32	18,7	86	124 IU	Oui	Jaunisse anorexie hépatomégalie LE +++ ANA+ 1/40	Cliniquement bien 3 ans 1/2 aucun signe physique.

BIOPSIE :

9 : Hépatite active chronique : distorsion de la parenté lobulaire avec septa irréguliers, s'étendant des tractus portaux à l'envahissement du parenchyme avec quelques aires en ponts à travers les zones centro-lobulaire et les tractus portaux adjacents.

15 : Hépatite chronique active : aires confluentes d'écroulement lobulaire avec condensation du réticulum et intense infiltration de cellules inflammatoires ; Dégénérescence en ballon et corps acidophiles. 5 mois après : cirrhose inactive post nécrotique.

IV) SYNDROME CLINIQUEMENT INNAPARENT : 1 cas avec biopsie.

Dose totale AMD 21 gr environ

Cas	Sexe	Age	Latence sem.	Bil. T mg/100ml	SGPT UI	SGOT UI	Phosph. Alc.	Biopsie	Symptômes et autres exa- mens.	Evolution
18	F	63	3	6,1	108		140	Oui	Jaunisse	Mort en 2 j.

Autopsie : Hémorragie rétro-péritonéale énorme et spontanée. Cirrhose macronodulaire.

Histologie : confirme la cirrhose et montrait des traits de nécrose cellulaire hépatique. Cirrhose non diagnostiquée auparavant. Surimpression lésion de la méthylidopa.

V) CAS PARTICULIERS :

Cas	Sexe	Age	Latence sem.	Bil. T mg/100ml	SGPT UI	SGOT UI	Phosph. Alc UKA	Biopsie	Symptômes et autre exa- mens.	Evolution
13	F	68	4	25,4	140	200	15,9	Oui	Hépatite fulminante	Mort en 7 se- maines après une 2è expos.

Autopsie : foie petit ratatiné pesant 540 g.

Histologie : nécrose massive avec îlots isolés de parenchyme survivant ; essai de régénération avec formation de nodules.

MADDREY & al. (36) – 1975 :

– 6 cas d'hépatite sévère à l'ALDOMET en 2 ans :

N° 1 : D.S. Femme de 41 ans.

Methyldopa : 1 g/j puis 0,5 g/j.

Latence : 1 semaine : anorexie et prurit

4 semaines : urines sombres.

5 semaines : jaunisse et éruption érythémaculopapulaire.

Symptômes : SGOT, SGPT, phosphatases alc., bilirubine élevées.

Biopsie : Hépatite avec nécrose en pont au début ; triades portales focalement augmentées ; légère prolifération de canaux biliaires mais faible embarras portal (16/4/72).

Evolution : amélioration en 3 semaines ; le 1/5/72 les tests hépatiques sont normaux ; cliniquement bien.

2° exposition : methyldopa de janvier 74 au 7/2/74.

Latence : 1 semaine.

Symptômes : malaise, anausées, vomissements, prurit, éruption cutanée, urines sombres et foie palpable. SGOT, SGPT, phosphatases alcalines augmentées. Cellules LE et anticorps antimuscle lisse +.

Biopsie : Hépatite moyenne quelque peu tachetée, nécrose périlobulaire sans nécrose en pont (20/2/74).

Evolution : Amélioration en 1 mois ; résolution rapide de l'hépatite ; tests hépatiques normaux et cellules LE et anticorps antimuscle lisse négatif.

N° 2 : H.M. Femme de 38 ans.

Methyldopa : 1,5 g/j plus hydrochlorothiazide 19/4/73 à 31/5/73.

Latence : 1 semaine : symptômes.

4 semaines : ictère.

Symptômes : asthénie, fièvre, amaigrissement, urines sombres, ictère ; SGOT, SGPT, phosph. alc. bilirubine, élevées.

Evolution : Arrêt de la methyldopa 2 semaines après le début de l'ictère : aggravation progressive avec confusion mentale, asterixis et ammoniémie. Mort en 41 j. d'hémorragies gastro intestinales et d'encéphalopathie le 11/7/73.

Autopsie : Large et récente nécrose multilobulaire et en pont avec stase biliaire marquée et prolifération des canaux biliaires modérée ; essai de régénération parenchymateuse manifestée par des plages hépato cellulaires en double épaisseur ; inflammation limitée aux triades portales.

N° 3 E.H. Femme de 49 ans.

ATCD : HTA.

Méthyldopa plus hydrochlorothiazide.

Latence : 2 semaines : symptômes.

6 semaines : ictère.

Symptômes : Nausées, vomissements, sensibilité hypochondre droit, ictère ++.

SGOT, SGPT, phosphatases alcalines, bilirubine augmentées.

Biopsie : (6 semaines après le début).

Hépatite diffuse, embarras portal marqué, prolifération de canaux biliaires, nécrose périlobulaire et multilobulaire focale en pont.

Hépatite.

Evolution : amélioration progressive et 3 mois après l'arrêt de l'ALDOMET une nouvelle biopsie montre "Pas d'évidence de poursuite de maladie du parenchyme, inflammation portale focale chronique ; fibrose, pas de nécrose périlobulaire aiguë. "

Hépatite chronique persistante. Les tests hépatiques étaient aussi normaux.

N° 4 H.C. Femme de 45 ans.

ATCD : Lupus érythémateux discoïde depuis 20 ans (cellules LE et matériel extra-cellulaire +).

HTA modérée.

Methyldopa pendant 8 semaines.

Latence : 1 semaine : symptômes

2 semaines : ictère.

Symptômes : Anorexie, amaigrissement, nausées, vomissements, jaunisse, foie de 8 cm ; COOMBS Ac anti muscle + SGOT, SGPT, phosphatases alc., bilirubine élevées.

Biopsie : (2 semaines après l'arrêt du traitement).

Hépatite se résolvant avec stase biliaire modérée ; nécrose récente multilobulaire et en pont ; début de fibrose dans les aires de nécrose et prolifération modérée de canaux biliaires ; début de nodules parenchymateux sans cirrhose franche.

Evolution : Amélioration en 1 mois après l'arrêt de l'AMD mais les tests hépatiques étaient encore perturbés.

N° 5 G.T. Femme de 62 ans.

ATCD : 6/10/72 : intervention chirurgicale sur disque lombaire (anesthésie à l'halothane).

HTA depuis plusieurs années.

Methyldopa : 10/10/73.

Latence : 1 semaine (malaise et asthénie).

Symptômes : 13 semaines après : asthénie ++, anorexie, amaigrissement de 17,5 kg, foie et rate non perçus, SGOT, SGPT, élevées ; Ac antimuscle lisse +.

Biopsie : (6 semaines après l'arrêt de L'ALDOMET).

Hépatite se résolvant en taches avec moyenne accumulation de graisse et évidence de nécrose en pont et probablement multilobulaire ; fibrose moyenne et prolifération de canaux biliaires dans les aires de grande nécrose.

Evolution : Amélioration en 3 mois.

N° 6 M.K.S. Femme de 53 ans.

ATCD : HTA depuis 18 ans.

Methyldopa : 10/11/73.

Latence : 10 j. : symptômes.

17 j. : ictère.

Symptômes : Anorexie, nausées, éruption maculo-papulaire, foie tendre de 5 cm.

SGOT, SGPT, bilirubine, phosphatases alc., augmentées.

Biopsie : (14/1/74) Hépatite en taches ; aires de nécrose multilobulaire en pont ; fibrose modérée au début ; prolifération de canaux biliaires dans les aires de nécrose sans évidence de cirrhose.

Evolution : Amélioration en 2 mois et retour à la normale des tests hépatiques en 5 mois sous traitement corticoïdes.

SATALINE & al. (53) – 1976 :

– 1 cas :

Homme de 32 ans.

ATCD : HTA depuis 9 ans.

Janvier 1972, methyldopa + ALLOPURINOL pendant quelques mois.

Latence : 34 mois.

Symptômes : Malaise grave, anorexie, fièvre, jaunisse et hépatosplénomégalie ; SGOT, phosphatases alcalines élevées.

Biopsie : Oedème des triades portales ; infiltration inflammatoire des cellules tout autour des triades. Hépatite.

Evolution : Amélioration des tests hépatiques en 3 semaines, persistance hépatosplénomégalie 3 semaines après l'arrêt de l'ALDOMET.

THOMAS & al. (59) – 1976 :

– 1 cas :

Femme de 55 ans.

ATCD : HTA depuis 1 an.

Prise de methyldopa : Janvier 1973 à 10/7/73.

Latence : 12 semaines : symptômes

24 semaines : ictère.

Symptômes : Malaise progressif avec anorexie, nausées et vomissements, ictère ++, hépatomégalie ferme. SGOT, bilirubine, phosphatases alcalines élevées.

Biopsie : (19/7/73). Aires de nécrose hépatocellulaire avec effondrement étendu, incluant les tractus porte adjacents ; les aires nécrotiques contiennent beaucoup de lymphocytes et plasmocytes et macrophages ; éosinophilie ; la lame bordante est détruite par extension de la nécrose ; nombreuses cellules parenchymateuses anormales. (différence du côté et du nombre des noyaux). Quelques cellules en ballons (H.C.A.).

Evolution : 1 mois après l'arrêt de l'ALDOMET : apparition d'une aggravation, vomissements, désorientation et insomnie puis tableau d'encéphalopathie hépatique et dyspnée avec épanchement pleural. Mort le 15/11/73, 4 mois après l'arrêt.

Autopsie : Histologie : Distorsion considérable de l'architecture hépatique, régénération cellulaire grave avec variation notable dans le siège des nodules ; cicatrices de collagène. Dans les aires élargies entre les nodules : mixture de canalicules régénérant massivement, macrophages et fibroblastes. De façon limitée arrangement des cellules lobulaires localisées avec aires centrolobulaires et portales identifiables (inflammation semblable à la 1^o biopsie).

Quelques aires d'hémorragies éparpillées. Exsudats de bile dans les aires de parenchyme résiduel ; infiltration graisseuse en fines gouttes avec noyaux en position centrale ; Effondrement hépatique submassif avec cirrhose post nécrotique.

CACACE & al. (5) – 1976) :

– 1 cas :

Homme de 56 ans.

ATCD : HTA depuis 6 ans. Alcoolisme 3 à 4 bourbons par jour.

Prise de methyldopa : janvier 1970 : 0,25 g/j.

Latence : 12 semaines : symptômes.

6 mois : ictère.

Symptômes : Etat général médiocre pendant 3 mois, anorexie. Amaigrissement puis fièvre, nausées, crampes abdominales douloureuses, urines sombres, et selles pâles, enfin jaunisse ; angiome

stellaire, SGOT, phosphatases alcalines, bilirubine élevées et TP abaissé. Foie ferme de 8 cm, rate palpable.

Pas de biopsie.

Evolution : Amélioration en 15 jours, et en 3 semaines, retour à la normale des tests hépatiques. Le foie diminuant lentement.

RODMAN & al. (51) – 1976 :

– Etude de 6 cas :

N° 1 Femme de 48 ans.

ATCD : HTA depuis 8 mois.

Prise de methyldopa 0,5 g/j du 15/11/74 au 10/2/75.

Latence : 3 semaines : symptômes.

9 semaines : ictère.

Symptômes : Asthénie, nausées, vomissements, somnolence, selles claires, puis ictère, prurit et hépatomégalie de 3 cm. Bilirubine, SGOT, SGPT, phosphatases alcalines élevées et anticorps antinucléaires +.

Evolution : Mort en 6 semaines après l'arrêt de l'ALDOMET.

Autopsie : Nécrose hépatocellulaire, panlobulaire, massive, avec hémorragies focales ; aires portales et aires de nécrose contiennent de maigres infiltrats de cellules inflammatoires chroniques ; prolifération marquée de canaux biliaires avec cholestase modérée.

N° 2 Femme de 53 ans :

ATCD : HTA depuis 7 ans sans traitement, cardiomégalie. Alcoolisme.

Prise de methyldopa : 8/9/74 : 1 g/j + hydrochlorothiazide ; du 25/10/74 au 26/11/74 : 0,75 g/j.

Latence : 6 semaines : symptômes.

10 semaines : ictère.

Symptômes : Etourdissement puis ictère avec urines sombres et selles claires ; hépatomégalie de 2 cm. Bilirubine, SGOT, SGPT, phosph. alc. augmentées. Anticorps antinucléaires + 1/80. α foetoprotéines négative puis positive.

Evolution : Coma et mort le 11/12/74 soit 3 mois après la prise de methyldopa.

Autopsie : foie 840 g ; capsule plissée. Histologie : nécrose étendue panlobulaire, périportale et péricentrale avec aires de nécrose focale en pont ; de larges plages d'effondrement étendu du réticulum entre les aires portales adjacentes et entre les tractus porte et les veines centrales. Fibrose périportale marquée avec début de fibrose inter et intra lobulaire en pont ; infiltrats de cellules mononuclées, quelques polynucléaires à travers les triades portales ; aires de cholestase.

N° 3 Homme de 53 ans :

ATCD : HTA depuis 2 ans (traitée depuis 1 an par réserpine et hydrochlorothiazide).

Alcoolisme : 1,5 l d'eau de vie par semaine.

Latence : 3 semaines.

Symptômes : Fièvre, frissons, céphalées puis ictère et hépatomégalie à 2 travers de doigt. SGOT, SGPT, phosphatases alcalines augmentées et éosinophilie à 21 %.

Biopsie : Altération grasseuse modérée ; infiltration marquée des triades portales et des aires nécrotiques ; pas de fibrose.

Evolution : Arrêt de l'ALDOMET le 28/4/74.

13/5/74 : tests hépatiques normaux ainsi que les paramètres biologiques comprenant les plaquettes.

N° 4 Femme de 64 ans.

ATCD : troubles congestifs cardiaques ; infections urinaires à répétitions, alcoolisme léger.

De 71 à 74 bilans hépatiques normaux.

18/12/74 : methyldopa : 0,75 g/j puis 1 g/j.

Latence : 4 semaines.

Symptômes : uniquement augmentation des SGOT et SGPT découverte lors d'un check-up de routine. Anticorps antinucléaires +.

Pas de biopsie.

Evolution : Arrêt de la methyldopa le 24/1/75. Amélioration rapide.

N° 5 Homme de 58 ans.

ATCD : R.A.S. (transaminases et phosphatases alcalines normales de 1957 à 1962).

Methyldopa la 2ème semaine de janvier 1968.

Latence : 4 semaines.

Symptômes : Asthénie, anorexie, urines sombres, selles pâles, prurit, ictère et foie de 3 à 4 travers de doigt, bilirubine, SGOT, SGPT, augmentées ; TP abaissé.

Pas de biopsie.

Evolution : Amélioration en 6 semaines. 2 ans après les tests hépatiques sont normaux.

N° 5 Homme de 72 ans.

ATCD : cholecystite. HTA depuis 9 ans.

1° exposition : 17/8/64 : methyldopa 0,5 puis 1,25 g/j plus digitoxine et phénobarbital.

Latence : 2 semaines : symptômes.

3 mois : ictère.

Symptômes : Nausées, céphalées, amertume dans la bouche, puis ictère et amaigrissement de 6,5 kg Foie de 20 cm (envergure de 30 cm.)

SGOT, SGPT augmentées ; VDRL + ; KOLMER négatif.

Biopsie : 23/11/64 : nécrose hépatocellulaire en plages, avec des infiltrats de cellules mononucléaires dans les espaces portes et éparpillées parmi les cellules de la lame bordante. Corps de Councilman et éosinophiles surtout dans les espaces portes ; pas de cholestase ; tissus fibreux augmenté dans les espaces portes suggérant un début de cirrhose. HCA.

Evolution : 23/11/64 : arrêt de l'ALDOMET.

Normalisation des tests hépatiques en 1 mois et cliniquement asymptomatique.

2° exposition : 16/1/67 : methyldopa 0,75 g/j plus insuline NPH, tolbutamide, hydrochlorothiazide.

Latence : 1 mois.

Symptômes : mal de gorge, amertume dans la bouche, puis hépatomégalie de 2 cm, tendre.

SGOT, SGPT augmentées.

Evolution : 27/3/67 arrêt de l'ALDOMET.

Normalisation des tests hépatiques en 35 j.

3° exposition : 20/3/73 : methyldopa 0,75 g/j. plus insuline NPH, phenformine, hydrochlorothiazide, digitoxine, spironolactone et hydralazine. (Le foie est déjà à 3 travers de doigt).

Latence : 1 mois.

Symptômes : anorexie, amaigrissement de 4,8 kg en 4 semaines, amertume dans la bouche, hépatomégalie de 7 cm.

Evolution : ALDOMET poursuivi jusqu'au 2/7/74 et les tests hépatiques sont normaux à ce moment.

MILLER & al. (38) – 1976 :

– 1 cas : Femme de 49 ans

ATCD : HTA essentielle, bien investiguée et traitée depuis 2 ans par Hydrochlorothiazide.

Juin 1973 : Methyldopa : 0,50 g/j en plus.

Latence : 2 j.

Symptômes : Fièvre à 39-40°, frissons répétés, myalgies, diarrhée aqueuse, nausées et vomissements ++, deshydratation et tachycardie sinusale.

Evolution : Amélioration rapide après rehydratation IV sans antibiotiques ni antipyrétiques.

Sortie avec le diagnostic de maladie virale.

Réhospitalisation : 4 j. après. Mêmes symptômes plus sensibilité de l'hypochondre droit.

SGOT, phosphatases alcalines augmentées, cholecystographie et radios gastriques normales, scintigraphie hépatique normale.

Evolution : rapide amélioration clinique (arrêt du médicament pendant l'hospitalisation).

2^o exposition : Dose unique 250 mg methyldopa le soir de la sortie du service.

Latence : 12 heures.

Symptômes : Fièvre, frissons, myalgies et vomissements. Persistance des altérations biologiques.

Biopsie : Multiples petits granulomes circonscrits, sans évidence de caséification ou d'organismes d'aucune sorte.

Evolution : rapide amélioration clinique et biologique. Biopsie hépatique normale 3 mois après la sortie.

BONKOWSKY & al. (3) – 1976 :

– 1 cas : Homme de 55 ans.

ATCD : Eruption cutanée 25 ans auparavant après une IM de pénicilline G procaine ; pas d'autres épisodes allergiques. Hémorroïdes internes avec saignement. 1972 et 1973 : hémorroïdectomie : soulagement et cessation des saignements. Légère obésité. HTA depuis 15 ans sans traitement. Hépatomégalie de 6 cm (ligne mi-claviculaire.)

8 mai 1975 : methyldopa : 0,75 g/j et hydrochlorothiazide : 100 mg.

Latence : 7 j.

Symptômes : Malaise, fièvre à 40°, frissons, selles liquides et fréquentes (12 à 18/j) sanglantes. érythème maculaire, symétrique du dos et des flancs. Hépatomégalie de 12 cm, lisse, ferme.

SGOT, bilirubine, phosphatases alcalines augmentées.

Rectoscopie et biopsie muqueuse rectale : sigmoïdite avec cryptes abcédées et neutrophiles ++ dans les lumens et perte des cellules du revêtement épithélial.

Evolution : Arrêt de la methyldopa le 19 mai 1975.

Amélioration clinique (diminution de l'éruption cutanée).

1 Juin 1975 : Prise unique de 250 mg de methyldopa et de 50 mg d'hydrochlorothiazide.

Latence : 2 heures.

Symptômes : Diarrhée sanglante ++, frissons, fièvre, durant 48 h. Scintigraphie hépatosplénique normale. SGOT, phosphatases alcalines normales mais gamma glutamyl transpeptidase augmentées. Hépatomégalie de 12 cm.

Biopsie : 11/6/75 : Architecture hépatique normale, mais les aires portales montrent une infiltration modérée autour des cellules et une légère érosion de la lame bordante ; cellules en balcons dispersées ; quelques corps acidophiles de Councilman ; les autres hépatocytes étaient pléomorphes et le nombre des cellules binucléées était augmenté ; épaississement de plages cellulaires, suggérant une activité régénératrice.

Quelques cellules hépatiques contiennent des gouttelettes graisseuses ; pas de corps de Mallory, ni de sclérose centrale hyaline, ni d'endoplasmic reticulum, ni granulome ou nécrose en pont.

Evolution : 10 juillet : rectoscopie et biopsie rectale normales. SGOT, phosphatases alcalines normales.

Décembre 1975, soit 6 mois après il n'y a aucun signe ou symptôme d'hépatite ou colite.

VALICENTI & al. (62) – 1976 :

– 1 cas avec 2 expositions :

Femme de 61 ans (observation en 73).

ATCD : HTA depuis 28 ans.

1966 : cholecystographie : calcul mixte (coliques hépatiques à plusieurs reprises).

1^o exposition : Août 70 : methyldopa 1 g/j pendant 5 semaines.

Latence : 4 semaines.

Symptômes : douleur abdominale, adynamie, urines sombres et ictère cutanéomuqueux ; hépatomégalie ferme de 4 cm, bilirubine, SGOT, SGPT, phosph. alc. augmentées.

Diagnostic : obstruction extra hépatique.

Laparotomie : lithiase vésiculaire unique ; choledoque libre.

Biopsie per opératoire : hépatite cholestatique (origine hépatocellulaire de l'ictère).

Evolution : amélioration en 6 semaines après l'arrêt de la methyldopa.

2^o exposition : 10/6/73 methyldopa 0,5 g/j.

Latence : 4 semaines.

Symptômes : Adynamie, anorexie, vomissements, prurit nasal, péri orbitaire et palmaire ; ictère avec urines sombres hépatomégalie ferme et douloureuse de 4 cm. Bilirubine, SGOT, SGPT, phosph. alc. augmentées.

Biopsie (1 semaine après le début de l'ictère). infiltration parenchymateuse avec nécrose cellulaire. (3 semaines après le début de l'ictère) fibrose périlobulaire avec infiltration lymphocytaire et clarification cytoplasmique en verre de montre).

Evolution : guérison clinique en 4 semaines.

Biopsie (1 an après).

structure hépatique conservée ; infiltration lymphocytaire des espaces porte ; augmentation de la trame conjonctive des espaces porte qui englobe les cellules.

THERY & al. (57) – 1976 :

– 1 cas avec réexposition :

Femme de 54 ans.

ATCD : HTA depuis 13 ans.

1^o exposition : Juillet 73 : methyldopa 0,75 g/j.

Latence : 3 mois.

Symptômes : ictère cytolytique avec SGOT et phosph. alc. augmentées et HB ag négatif.

Pas de biopsie.

Evolution : favorable en 6 semaines après l'arrêt de la methyldopa.

2^o exposition : 4/9/74 methyldopa 0,75 g/j.

Latence : 2 mois.

Symptômes : au décours d'une hémiplegie apparition d'un ictère avec SGOT, SGPT, augmentées et hépatomégalie ferme.

Laparoscopie : cirrhose macro nodulaire.

Biopsie : Fibrose richement infiltrée de cellules mononucléées et contenant quelques canalicules biliaires ; en périphérie les hépatocytes montrent une dédifférenciation avec transformation néo canaliculaire ; Fibrose parfois arciforme, parfois en plages stellaires ; Hépatocytes volumineux, cytoplasme clarifié avec vacuoles stéatosiques parfois.

Evolution : disparition de l'ictère en 5 semaines .

Avril 76 : tests hépatiques normaux.

ZENOS (68) – 1977 :

Consultation d'hépatologie :

20 malades (12 femmes et 8 hommes) dont l'âge variait entre 18 et 71 ans étaient traités par la méthyldopa avec des doses comprises entre 0,5 et 1,5/j.

L'étude de la fonction hépatique était pratiquée systématiquement au moyen du dosage de la bilirubine

l'aspartate aminotransferase

l'alanine aminotransferase

les phosphatases alcalines

l' γ glutamyltranspeptidase

BSP.

Chez 10 malades : résultats pathologiques :

– bilirubine		1,4 à 9 mg
– aspartate aminotransferase		10 à 29 E/L
– alanine aminotransferase		10 à 28 E/L
– phosphatases alcalines		15 à 53 E/L
– γ glutamyltranspeptidase	H	8 à 20 E/L
	F	6 à 58 E/L
– BSP		1 à 25 %

Biopsie dans 7 cas :

– 3 cas avec foie gras au stade I

dont 1 avec persistance d'une petite réaction mésenchymateuse comme substratum histologique.

– 4 cas au grade de foie gras insuffisant avec nodules parenchymateux cellulaires (inflammatoire).

Dans les 4 cas cellules étoilées.

– 3 cas insuffisance d'activité des cellules mésenchymateuses.

Aucune relation n'a pu être obtenue entre la durée et la dose du méthyldopa et l'importance des lésions.

HYER & al. (27) – 1977 :

– 1 cas avec réexposition :

Femme de 68 ans.

ATCD : psoriasis, depuis plusieurs années (onguents topiques variés). Insuffisance ventriculaire droite et gauche. HTA.

1^o exposition : méthyldopa 1,5 g/j. + furosemide 40 mg et digoxine 0,25 mg.

4 mois après : eczéma aigu généralisé. Arrêt de tout traitement.

2^o exposition : 21 j. après l'arrêt, reprise aux mêmes doses.

Latence : 25 mois (non compris les 3 semaines d'arrêt).

Symptômes : jaunisse et prurit augmentant progressivement en 3 semaines avec oedème des chevilles et des MI, selles pâles, déliées, nauséabondes. Puis confusion mentale, anémie, purpura, hépatomégalie de 12 cm avec ascite suspectée.

Biopsie : fibrose et début de régénération nodulaire avec destruction de la parenté lobulaire ; aires portales avec exsudats inflammatoires chronique modéré, lame bordante érodée ; hépatocytes à côté des aires portales, augmentés et hydropiques. Le reste des hépatocytes est vacuolisé par la graisse. Hépatite agressive chronique.

Evolution : Amélioration de l'ictère à l'arrêt du médicament mais la confusion mentale persistait.

Bronchopneumonie 10 semaines après l'hospitalisation et mort.

Autopsie : début de cirrhose confirmé, congestion veineuse hépatique mais pas de thrombose.

Biopsie représentative : image peu changée.



CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES



FREQUENCE :

Elle est très difficile à déterminer. Les différentes données ne reposant pas sur les mêmes bases, selon les auteurs. Toutefois, on peut tirer quelques enseignements des études effectuées par les différents expérimentateurs de la methyldopa.

- Selon ELKINGTON & al. (14) (1969) l'apparition d'altérations de la fonction hépatique a été décrite comme rare, jusqu'à son étude ; 11 états de dysfonction hépatique, seulement, parmi les 1.500 premiers malades ayant reçu de l'ALDOMET, soit moins de 1 %. Mais en rassemblant les travaux de 16 auteurs, avec des tests hépatiques de routine, pratiqués pendant les essais, il s'aperçoit que l'incidence des tests anormaux varie de 0 à 35 %, avec une moyenne de 6,3 %.
- HOYUMPA & al. (26) (1973), se base sur une étude de 2.604 malades sous ALDOMET, et ne rapporte que 2,8 % d'incidence de dysfonction hépatique ; pour son travail, il a exclu tous les cas où un problème de méthodologie aurait pu produire une augmentation artificielle des transaminases.
- GIRWOOD (19) (1974), en établissant un registre des réactions secondaires des médicaments, pour le N.H.S. (Angleterre et Galles) définit un rapport R/M en divisant le nombre de morts rapportés annuellement par le nombre moyen de millions de prescriptions du médicament. Pour la Methyldopa, R/M est de 1,3.
Il rapporte 50 jaunisses avec 4 morts, pour 2.460.000 prescriptions.
- ZENOS (68) (1977), suit 20 malades traités par la methyldopa, au cours d'une consultation d'hépatologie. Il pratique des tests hépatiques de routine et observe 10 résultats pathologiques (50 %) et des signes cliniques dans 7 cas (35 %).
- En colligeant les investigations de 19 auteurs, selon le procédé d'ELKINGTON (14), nous obtenons un ensemble de 878 patients étudiés.

- apparition d'anomalies de la fonction hépatique dans 69 cas soit 7,86 %.
- Ces 69 cas représentent :
 - . 49 (5,58 %) d'entre eux ont des anomalies uniquement biologiques et totalement asymptomatiques sur le plan clinique.
 - . 20 (2,28 %) pour ceux-là, ces perturbations biologiques s'accompagnent de symptômes cliniques, dont 6 fois seulement un ictère.

Mais l'absence d'examen histologique systématique, ne permet pas de conclure sur la fréquence réelle.

AGE :

Dans les 70 observations où il est mentionné, l'âge varie de 24 à 84 ans, avec une moyenne de 53,8 ans.

Si l'on étudie la répartition de l'âge par sexe, on constate que l'âge moyen est légèrement plus élevé chez l'homme que chez la femme :

- hommes : âge variant de 32 à 84 ans (moy. : 56 ans).
- femmes : âge variant de 24 à 75 ans (moy. : 52,80 ans).

SEXE :

Le sexe n'est indiqué que dans 77 observations ; une évidence s'impose : les femmes sont nettement plus exposées au risque que les hommes :

- 53 femmes soit 68,33 %
- 24 hommes soit 31,17 %

Dans la série de GOLDSTEIN (20) les 5 femmes ont une moyenne de 67 + ou - 5,9 ans.

LATENCE :

Nous appellerons ainsi, l'intervalle existant entre la première prise de methyldopa et la date d'apparition des troubles.

Ces troubles surviennent en général assez rapidement ; pour la grande majorité des cas, 82,67 % dans les 12 premières semaines. Dans la revue que nous avons effectué, cette période d'induction varie de 2 jours (37) à plus de 3 ans (19).

Si l'on essaie de découper par tranches de 4 semaines on s'aperçoit que c'est dans le premier mois qu'il y a le plus de cas.

- entre 0 et 4 semaines : 39 %
- entre 5 et 8 semaines : 21 %
- entre 9 et 12 semaines : 23 %

Ensuite il n'y a que 5 cas entre 13 et 16 semaines, et 6 cas entre 1 et 3 ans, dont 3 cas entre 30 et 36 mois.

Dans 22 cas, la methyldopa a été réintroduite, soit par inadvertance, soit volontairement. Dans ce cas, la période de latence est considérablement raccourcie, puisqu'elle varie de 2 heures (2) à 10 semaines seulement (62).

Pour 2 cas la latence lors de la 2ème exposition a été augmentée :

- de 7 j à 21 j dans le cas d'ELKINGTON (14).
- de 6 semaines à 10 semaines pour les cas n° 4 de TOGHILL (60).

Enfin lors de 2 observations, la methyldopa a été réadministrée une 3ème fois ; à cette occasion la latence était pratiquement identique à celle de la 2ème exposition.

- 17 jours au lieu de 21 jours dans le cas d'ELKINGTON (14).
- 4 semaines pour la 2ème et 3ème exposition dans un cas de RODMAN (51).



ASPECTS CLINIQUES



I) FORMES ASYMPTOMATIQUES :

Ce sont les plus fréquentes comme nous l'avons vu ; elles représentent 5,58 % des malades recevant de l'ALDOMET.

Dans cette étude qui rassemble 140 cas d'altérations hépatiques, cliniques et biologiques (69 cas sur les 878 patients étudiés, plus les cas isolés ultérieurement rapportés), on dénombre 54 cas d'anomalies purement biologiques, sans aucun signe clinique, soit 38,57 % des observations de notre travail. Cela tient au fait que depuis 1969 seules les formes symptomatiques sont rapportées dans la littérature.

Ces formes asymptomatiques, ne sont détectées que par la pratique systématique de tests de la fonction hépatique.

Cliniquement rien ne permet de suspecter l'atteinte hépatique, et seule une meilleure connaissance de cette possibilité doit inciter à effectuer des bilans biologiques de routine.

Ces anomalies biologiques régressent parfois, malgré la poursuite du traitement ; elles disparaissent rapidement après l'arrêt du médicament dans la grande majorité des cas.

Elles peuvent cependant, représenter la phase initiale d'une atteinte hépatique plus sévère, en pratique, leur détection doit conduire à la cessation du traitement.

II) FORMES CLINIQUEMENT APPARENTES : HEPATITES :

Le mode de début est variable : il peut être insidieux ou aigu. Il est clairement défini dans 62 observations.

— Le plus commun, 47 cas (75,8 %) est le début insidieux, avec de vagues symptômes ; période prodromique faite de sensations de malaise, avec anorexie et fatiguabilité anormale. Parfois il existe en même temps un état sub fébrile, avec apparition d'un sub-ictère conjonctival et d'urines sombres progressivement. Cette période peut durer de 8 jours à 6 mois (5.59).

— Un début aigu dans 15 cas (24,2 %), avec fièvre, frissons, myalgies, et dans la moitié de ces cas, il réalise un tableau d'angiocholite avec fièvre pouvant atteindre 39°5-40°, frissons, sensibilité de l'hypochondre droit ou douleurs abdominales, accompagnées quelques fois de nausées et vomissements.

Puis la plupart des malades se présentent avec des symptômes non spécifiques de lésions hépatiques. Dans les 89 observations bien détaillées que nous avons pu recueillir au cours de la revue de la littérature, il a été noté :

— sensation de malaise, plus ou moins floue, progressive dans 34 % des cas, avec asthénie et adynamie.

— l'anorexie (41 %) augmentait lors de l'installation des symptômes et s'accompagnait d'amaigrissement dans 7,8 % des cas ; la perte de poids pouvait atteindre 8 à 10 kg.

- nausées et vomissements apparaissent dans le quart des observations..
- la fièvre est décrite dans 36 cas soit 44 %. Elle s'accompagne de frissons dans 22 % des patients. Il est fort probable que les lésions hépatiques pourraient se produire chez tous les malades qui présentent des réactions fébriles inexpliquées, si la methyldopa n'était pas arrêtée à cause de la température.
- des céphalées ont été notées dans 3 observations (4 %).
- 7 malades ont eu une éruption érythémato-maculo-papulaire, soit 8,6 % qui pouvait apparaître au début ou au bout de quelques jours.
- le prurit, en l'absence d'éruption était un fait marquant dans 16 % des cas ; il pouvait s'aggraver progressivement jusqu'à l'apparition de l'ictère qui était noté, lui, dans 80 % des cas. En général, il disparaissait assez rapidement, en quelques jours ou semaines, sauf chez 10 malades où il s'est maintenu pendant 1,5 à 3 mois.
- chez 13 sujets il y avait aussi des douleurs de l'hypochondre droit avec gêne épigastrique ; celles ci entraient dans le cadre de l'hépatite chronique active.
- enfin on observait des arthralgies, qui pouvaient simuler la goutte dans 2 cas et des myalgies chez 5 malades (6,10 %).
- la diarrhée est un symptôme assez commun, mais elle accompagnait une colite sévère dans 1 cas (3).
- l'hépatomégalie, notée dans 39 % des observations est en général modérée, de 1 à 3 travers de doigt mais elle a pu atteindre une envergure de 30 cm chez un malade. (51 n° 6). Elle peut être tendre et lisse dans la majorité des cas, ou ferme et plus ou moins douloureuse à la palpation.
- La splénomégalie était rarement retrouvée, chez 4,9 % des malades ; c'était des formes d'hépatites chronique active ou cirrhogène.

Les données de la laparoscopie montraient, soit un foie pratiquement normal, soit un foie de couleur claire qui pouvait être de consistance souple ou plus ferme que la normale, avec une surface légèrement granitée ou nodulaire. Elle ne peut être un critère suffisant pour l'hépatite chronique active, mais intéressant pour l'évolution cirrhogène.

La scintigraphie hépatique, dans les rares cas où elle a été pratiquée, s'est toujours révélée normale.



DONNEES DE LABORATOIRE



Avec de rares exceptions, les malades se présentent avec des examens biologiques du foie anormaux, assez caractéristiques de lésions hépatocellulaire aiguës.

Les anomalies des tests hépatiques incluaient les transaminases SGOT et SGPT, les phosphatases alcalines, la bilirubine, et les tests de floculation.

Toutefois, il faut signaler que si les transaminases sont déterminées par la méthode de BABSON, elles peuvent être faussement augmentées, la méthylidopa interférant avec la mesure spectrophotométrique (échelle colorimétrique) de la réaction couplée ;

De nouvelles méthodes qui couplent la réaction de transamination avec le système Nicotine Adénine Dinucléotide (N.A.D.) ne sont pas affectées par cet inconvénient.

1) Les transaminases :

Elles sont pratiquement toujours augmentées ; cette augmentation ne porte pas de façon élective sur la SGPT. Elle reste d'ordinaire assez modérée, mais peut dans certains cas atteindre des taux très élevés.

Il est difficile de classer exactement cette augmentation, car plusieurs unités de mesure sont employées dans les observations.

— Pour les unités KARMEN les valeurs oscillaient entre :

SGOT de	150	à	3590
SGPT de	1000	à	1950

— Pour les unités internationales UI :

SGOT de	15	à	3000
SGPT de	30	à	2975

— Pour les milli unités internationales mUI :

SGOT de	65	à	1460
SGPT de	122	à	710.

— Enfin une observation était donnée en unités REITMAN FRANKEL, les SGOT étaient à 1410.

Donc les valeurs des transaminases SGOT étaient indiquées dans 58 cas.

- elles sont normales dans 3 observations soit 5,17 %
- de 0 à 5 fois les valeurs N 23 cas soit 39,65 %
- de 5 à 20 19 cas soit 32,75 %
- de 20 à 50 8 cas soit 15,51 %
- de 50 à 90 4 cas soit 6,89 %

Pour les transaminases SGPT, les valeurs étaient données dans 44 cas :

- normales dans 2 cas soit 4,54 %
- de 0 à 5 fois normale 12 cas soit 27,27 %
- de 5 à 20 17 cas soit 38,63 %
- de 20 à 50 10 cas soit 22,72 %
- de 50 à 60 3 cas soit 6,80 %

II) Les phosphatases alcalines :

Elles sont en général augmentées ; dans la majorité des cas, elles ne dépassent pas le double de la valeur normale. L'augmentation prédomine dans les cas où il y a un syndrome cholestatique ; elle peut atteindre alors 10 fois les valeurs normales.

Les valeurs oscillaient entre :

- pour les unités KING ARMSTRONG 3,4 à 53,8 u
- pour les unités BESSEY et LOWERY 8,8 à 11,8 u
- pour les unités internationales 76 à 3330 UI
- pour les unités BODANSKY 2,7 à 16,5 u
- une observation était donnée en unités SVEDBERG 19,7
- une autre en unités Sigm. 75

Les indications chiffrées notées dans 64 observations, n'étaient utilisables que dans 57 cas.

- normales dans 5 cas soit 8,79 %
- de 0 à 2 fois la normale 25 cas soit 43,86 %
- de 2 à 5 fois la normale 24 cas soit 42,10 %
- de 5 à 10 fois la normale 3 cas soit 5,28 %

III) La bilirubine :

Elle est souvent augmentée. L'hyperbilirubinémie est en général mixte, mais à grosse prédominance de bilirubine conjuguée. Son taux est indiqué chez 68 malades. Nous n'avons retenu que la valeur maxima atteinte par la bilirubine dans chaque cas.

Elle variait de 6 mg/l (51) à 522 mg/l (36).

- dans 43 cas (63,23 %) elle est comprise entre 6 et 150 mg/l.

- 5 cas (7,5 %) 6 et 30
- 10 cas (14,7 %) 30 et 60
- 14 cas (20,58 %) 60 et 90
- 6 cas (8,8 %) 90 et 120
- 8 cas (11,76 %) 120 et 150.

- dans 11 cas (16,17 %) elle est comprise entre 150 et 300 mg/l
- dans 8 cas (11,76 %) elle est comprise entre 300 et 400 mg/l
- dans 5 cas (7,5 %) elle est comprise entre 400 et 522 mg/l.

IV) Les Tests de Flocculation sont presque toujours positifs ; les plus couramment utilisés dans les observations étant le test de Mac Lagan au thymol et le test à la céphaline.

V) *Le taux de Prothrombine* est abaissé dans 15 cas.

VI) *L'Electrophorèse des protéines* est en général normale, mais elle peut montrer une légère baisse de la sérum albumine (13 cas) ou un pic des gammaglobulines (5 cas) essentiellement dans les hépatites chronique active.

VII) Les réactions immunologiques peuvent se voir, surtout dans les formes actives et elles ont une valeur d'orientation importante.

- réaction sérologiques faussement positives pour la syphilis dans 2 cas.
- réaction au latex positive dans 3 cas.
- les cellules LE ont été découvertes dans 6 cas dont un patient avait un lupus discoïde antérieurement ; le matériel extracellulaire existait dans toutes les observations de MADDREY (36). La présence de cellules LE n'est pas spécifique.
- les anticorps antinucléaires étaient positifs chez 11 malades, avec des titres moyens, le plus fort étant de 1/1000.
- les anticorps antimitocondrie n'ont été positifs que chez le malade de VALICENTI (62), et les α foeto-protéines étaient détectées dans un cas de RODMAN (51).

VIII) *Le Test de COOMBS direct* positif a été observé 8 fois soit près de 9 % des cas. Selon SCHWEITZER (54), le test de COOMBS serait positif chez 10 à 20 % des malades qui reçoivent de l'ALDOMET. Il serait rarement positif chez des patients qui prennent le médicament depuis moins de 6 mois.

Il pense également qu'il existe une relation entre la positivité du test de Coombs et la dose de methyldopa ; l'apparition d'un Coombs + serait 2 fois plus fréquente avec une dose journalière de 1,25 à 2 g que chez des sujets ne recevant qu'1 g de methyldopa par jour. Pour le malade, de SCHWEITZER (54) qui présente un test de Coombs + après 10 semaines d'ALDOMET à 0,75 g/j, cela traduirait une réponse immune marquée et rapide.

IX) Enfin on peut noter au cours des observations une légère anémie avec leucopénie et thrombopénie.

Selon HOFFBRAND (23), l'éosinophilie pourrait être importante dans les cholestases induites par la methyldopa.



ANATOMIE PATHOLOGIE
PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE



Lorsque la crase sanguine le permet, c'est certainement l'examen le plus utile pour le diagnostic et pour juger de l'évolution. Ce sont les critères microscopiques qui sont les plus évocateurs, l'aspect macroscopique du foie, que ce soit par laparotomie, ou laparoscopie, peut en effet n'avoir rien de spécifique.

Malheureusement, plus de la moitié des observations recueillies dans cette étude, n'ont pas eu de biopsie hépatique. Le matériel histologique n'est utilisable que dans 69 cas.

En l'absence d'étude histologique, il est difficile d'avoir une idée exacte sur l'étendue réelle de la lésion hépatique ; seule l'anatomopathologie permettant de différencier :

- Hépatite aiguë
- Hépatite cholestatique
- Hépatite chronique active
- Hépatite chronique persistante
- Cirrhose.

D) 4 biopsies hépatiques ont ramené un tissu hépatique strictement normal (5,79 %).

Dans 3 cas (17, 33, 34) les malades ne présentaient aucun symptôme en dehors des anomalies biologiques.

Pour 2 d'entre eux, la biopsie a été pratiquée une semaine après l'apparition des transaminases élevées, au cours de la 13^{ème} et de la 6^{ème} semaine de traitement ; le troisième cas n'avait reçu que 8 jours de la methyldopa.

Quant au dernier cas (64 n° 2) les symptômes étaient apparus 18 mois après l'installation de l'ALDOMET mais la biopsie n'a été faite que 10 semaines après le début des symptômes, alors qu'à ce moment les transaminases étaient déjà revenues à la normale.

II) HEPATITE AIGUE :

Ce sont les coupes observées en plus grand nombre puisqu'on en compte 37, soit 54,64 % qui peuvent se répartir selon le degré des lésions en :

- 1) Hépatite non spécifique : 3 (8,10 %) (56).
- 2) Hépatite aiguë : 27 (72,97 %) (3, 7, 10, 13, 14, 18, 25, 26, 36, 41, 51, 53, 54, 60, 61, 62, 67)
- 3) Hépatite fulminante : 7 (18,9 %) (26, 36, 46, 50, 51, 60).

Les lésions histologiques rencontrées sont variables et objectivent des îlots de nécrose hépatocellulaire localisés, comme on en voit dans la phase aiguë de toute hépatite cytolytique.

La gravité des lésions dépend du degré et de l'étendue de la nécrose ; celle-ci peut être périlobulaire, focale, centrolobulaire, panlobulaire, sub massive ou massive, et en ponts.

Les triades portales sont plus ou moins augmentées de volume selon l'importance de l'infiltration par les lymphocytes, plasmocytes, neutrophiles ou cellules mononucléées.

Il peut également exister une prolifération variable de canalicules biliaires avec stase plus ou moins marquée, dans les espaces portes. La fibrose à l'intérieur des tractus porte est en général assez modérée et dans ces cas, n'est pas un facteur prédominant.

On observe aussi quelques déformations de cellules en ballons et des corps de "COUNCILMAN" (homogénéisation acidophile de la cellule hépatique).

Tableau des principales lésions histologiques avec leur fréquence :

Nécrose hépatocellulaire aiguë (sans autre précision)	8
Nécrose focale	5
périlobulaire	6
centrolobulaire	9
panlobulaire	7
sub massive	1
massive	3
en ponts	8
Cholestase modérée	4
Stéatose	6
Erosion de la lame bordante	6
Prolifération canalicules	13
Fibrose portale	7
Cellules en ballons	5
Corps COUNCILMAN	10

Cliniquement ces lésions histologiques se présentaient comme :

— les hépatites non spécifiques, avec une simple asthénie et une sensation de malaise plus ou moins floue.

— Les hépatites aiguës :

Dans les 5 cas, où les coupes biopsiques ne montraient pas de nécrose (3, 41, 53, 61, 62) ou quand la nécrose était focale, les symptômes ressemblent souvent à un syndrome grippal, fièvre, frissons, asthénie, avec en plus des nausées et des vomissements quelquefois. L'hépatomégalie peu importante est toujours lisse.

Dans les autres cas, l'hépatite plus sévère se traduit par une nécrose variable quant à son étendue et son siège ; péri ou centro lobulaire et par une infiltration inflammatoire plus importante. L'ictère est plus apparent, l'hépatomégalie plus franche, pouvant atteindre 12 cm ; la biologie est nettement anormale, surtout les transaminases et les phosphatases alcalines.

Quand il existe des ponts de nécrose ou de fibrose entre les lobules on note une certaine sensibilité de l'hypochondre droit et une hépatomégalie plus ferme.

— Les hépatites fulminantes avec des transaminases plus élevées, une baisse de la sérum albumine et du taux de prothrombine et cliniquement une léthargie, confusion mentale par encéphalopathie permettent d'observer des nécroses sub massive ou massive.

III) HEPATITE CHOLOSTATIQUE :

On rencontre une hépatite cholestatique pure sans aucun autre signe surajouté, dans 3 cas soit 4,3 %. Foie de cholestase, sans anomalies morphologiques des cellules hépatiques. Aucune évidence d'infiltration cellulaire (23, 62). Ou hépatite cholestatique avec cholestase sévère et bouchons biliaires accompagnée d'une altération graisseuse modérée (60). Enfin la cholestase peut accompagner une lésion d'hépatite aiguë (61) ou d'hépatite chronique active (44).

IV) HEPATITE CHRONIQUE ACTIVE :

C'est une lésion rencontrée sur 15 coupes (21,75 %) (20, 26, 27, 44, 51, 58, 60, 64) et cas N° 1 PALIARD.

Parmi elles, une observation au cours d'une seconde exposition au médicament, sur le vu de l'interprétation d'une première coupe biopsique, comme hépatite virale (26).

L'hépatite chronique active est une lésion sévère, évolutive.

L'architecture lobulaire est plus ou moins bouleversée, avec une nécrose des hépatocytes, parcellaire anarchique (peace meal necrosis). La nécrose franchit la lame bordante qu'elle détruit ; elle prédomine dans la zone périlobulaire.

La fibrose est surtout présente dans l'espace porte, mais elle envahit également le lobule pour rejoindre la zone centrolobulaire (veine centrolobulaire) ou bien pour établir un lien entre 2 espaces portes. Elle forme ainsi des ponts (bridging).

Il existe aussi une intense infiltration inflammatoire, faite de cellules mononuclées, de lymphocytes, plasmocytes, macrophages ; elle prédomine dans l'espace porte, et envahit aussi les zones nécrotiques. La fibrose peut être le siège d'une prolifération de néo ductules surtout quand elle est intense.

On voit également une dégénérescence des cellules en ballons et des corps COUNCILMAN en grand nombre.

Les hépatocytes non nécrosés, situés en bordure des zones nécrotiques peuvent être altérés, augmentés, hydropiques. Dans le cas de HYER (27) il existe une évolution vers la cirrhose avec forte régénération nodulaire.

Cliniquement, en dehors de la biologie, avec des transaminases très élevées, la symptomatologie est peu démonstrative. Une grande fatiguabilité, et des douleurs de l'hypochondre droit sont surtout notées. L'hépatomégalie est nette et de consistance plus ferme que la normale ; sa surface est parfois granitée. Dans les 2 cas mortels (27, 58) il y avait un début d'évolution cirrhogène ; l'ictère était franc et la confusion mentale s'installait très rapidement.

2 cas avaient une clinique peu démonstrative, et c'est l'histologie qui surprend en montrant une hépatite chronique active.

Le cas n° 6 de RODMAN (51) avait une hépatomégalie monstrueuse (30 cm d'envergure) et un amaigrissement important avec nausées et céphalées. La nécrose hépatocellulaire est en tâches (peace meal necrosis).

V) HEPATITE CHRONIQUE PERSISTANTE :

C'est un état relativement bénin qui a été observé dans l'évolution de 3 cas d'hépatite aiguë de notre étude SCHWEITZER (54), MADDREY cas 3 (36), VALICENTI (62).

Dans ces cas, l'architecture lobulaire est toujours conservée, il n'y a pas de nécrose ; l'infiltration inflammatoire des espaces portes est surtout lymphocytaire. Les aires fibreuses sont légèrement élargies autour des structures portales, mais elles restent limitées aux espaces portes en respectant la lame bordante.

Parfois plusieurs stades de lésions cohabitent sur une même lame et il n'est pas toujours aisé de faire la différence entre hépatite chronique active ou persistante.

VI) HEPATITE GRANULOMATEUSE :

C'est à MILLER (38), que l'on doit d'avoir rapporté ce cas original, apparaissant très rapidement après la prise de methyldopa.

La biopsie hépatique montre de multiples petits granulomes, bien circonscrits, sans aucune évidence de caséification ou présence d' "organismes" d'aucune sorte au centre.

VII) CIRRHOSE ou EVOLUTION CIRRHOGENE :

Elle a été rencontrée sur 6 coupes (8,68 %). C'est une lésion diffuse, avec fibrose richement infiltrée de cellules mononucléées, et contenant quelques canalicules biliaires. La fibrose est, tantôt en plages stellaires, tantôt arciforme. Les hépatocytes peuvent montrer une dédifférenciation avec transformation néo canaliculaire (THERY - 57).

Dans 1 cas (TOGHILL - 60) une nécrose cellulaire aiguë rapidement mortelle s'est greffée sur une cirrhose non diagnostiquée auparavant. Quelle est la part de responsabilité de la methyldopa dans ce cas ? Il est bien difficile de trancher. En fait il y a certainement eu surimposition de 2 phénomènes, la methyldopa ayant servi de révélateur à l'état hépatique antérieur.

Par ailleurs, sur deux coupes, on a noté une lésion de cirrhose post nécrotique, dans l'évolution d'une hépatite chronique active (THOMAS - 58 ; TOGHILL - 60).

Dans notre observation (Pr. Ag. TETE), la fibrose périportale importante, extensive, peu inflammatoire, évoquait une évolution cirrhogène de l'hépatite chronique.

On doit aussi rapprocher de ce cas l'observation n° 2 du Pr. PALIARD, où une interprétation histologique ainsi que l'endoscopie, plaident pour la cirrhose.

VIII) Enfin ZENOS (68) rapporte 7 biopsies hépatiques parmi les 10 malades qui ont des anomalies biologiques des tests hépatiques. Les données et les descriptions des lésions histologiques sont insuffisantes pour se faire une idée exacte et permettre de classer convenablement ces lésions.

Il parle de :

- 3 cas avec foie gras au stade I,
- 4 cas, au stade de foie gras insuffisant, avec nodules parenchymateux, sans doute inflammatoires.



EVOLUTION

Nous étudierons l'évolution sous deux angles ; les observations ayant eu des biopsies hépatiques, avec une évolution histologique quand cela est possible et l'évolution en général des hépatopathies à l'ALDOMET.

1) Cas dont les ponctions biopsie hépatiques ont ramené un tissu hépatique normal : la guérison est rapide dans les 4 cas.

2) Pour les observations avec interprétation histologique d'hépatite aiguë ou fulminante, il est difficile d'affirmer une évolution réelle en l'absence de biopsies pour surveiller cette évolution.

— les coupes sans nécrose, ou avec nécrose focale peu abondante (3, 7, 10, 13, 18, 41, 51, 53, 61, 62) ont eu une guérison clinique et biologique en 3 semaines à 6 mois.

Il y a eu une évolution vers l'hépatite chronique active dans 1 cas (26) en 1 mois, mais l'administration de l'ALDOMET avait été poursuivie, après un arrêt de quelques jours.

— comme nous l'avons vu, 3 cas ont évolué vers l'hépatite chronique persistante. VALICENTI (62) a pratiqué une biopsie après le plus long intervalle (1 an) ; elle montre une amélioration, mais la persistance d'une portite (inflammation des tractus portes avec infiltration lymphocytaire).

— pour les 26 autres cas d'hépatite aiguë, où les coupes montraient une nécrose plus ou moins étendue, avec fibrose et infiltration inflammatoire, l'évolution vers l'amélioration clinique et biologique est constante entre 2 et 6 mois.

ELKINGTON (14) a pratiqué une biopsie 6 mois après le début des signes cliniques ; elle montrait une régénération active.

3) L'hépatite chronique active retrouvée sur 15 coupes a une évolution généralement favorable. En dehors de l'issue fatale dans 2 cas (13,3 % des cas d'H.C.A.) l'amélioration est longue à se dessiner (8 mois à 1 an.).

— Pour HOYUMPA (26) l'amélioration clinique et biologique se fait en 8 mois 1/2 et une scintigraphie hépatique, pratiquée 1 an après est normale.

— WILLIAMS (64) note un retour à la normale des transaminases et des phosphatases en 2 mois.

— RODMAN (51) voit la biologie s'amender en 1 mois, mais seul GOLDSTEIN (20) a refait une biopsie 3 mois après le retrait de l'ALDOMET chez 2 de ses malades ; les lésions histologiques d'H.C.A. persistaient, malgré l'amélioration clinique.

— Pour l'observation n° 1 de PALIARD, amélioration clinique légère en 7 mois, mais 9 mois après les phosphatases alcalines restent très élevées les transaminases sont augmentées.

4) MILLER (38) qui avait rapporté un cas d'hépatite granulomateuse, pratique à nouveau une ponction biopsie du foie 3 mois après ; il constate alors un tissu hépatique strictement normal ; il est vrai que l'exposition à la méthyl dopa avait été de courte durée, (moins d'une semaine).

5) Pour les 6 lames évoquant une cirrhose ou une évolution cirrhogène, il est difficile d'évoquer l'évolution. En effet seule notre observation a eu 2 biopsies à 7 mois d'intervalle. La 2ème

montrait qu'il n'y avait plus de signes d'inflammation de caractère évolutif, mais une sclérose dense fixée.

2 cas ont eu une issue fatale (58, 60) mais le cas de TOGHILL (60) présentait une cirrhose antérieurement et qui n'avait pas été diagnostiquée ; elle ne peut donc être imputée entièrement à l'ALDOMET. Pour THERY (57) l'ictère a persisté 5 semaines et les tests hépatiques pratiqués un an et demi après étaient normaux.

Les autres cas n'ont pas d'évolution bien précisée.

On ne peut donc parler concrètement d'évolution sans la pratique de ponctions biopsie hépatiques à distance de la constatation primitive des lésions. En aucun cas on ne pourra affirmer la guérison sur les seuls critères cliniques et biologiques.

Sur un plan général, la littérature permet de trouver 10 cas mortels dont 7 par hépatite fulminante et 2 dans l'évolution d'une hépatite chronique active.

— HEPATITE FULMINANTE :

Sur les 7 issues fatales, 3 ont suivi une deuxième exposition à la methyldopa.

Pour les observations d'HOYUMPA (26) et de REHMAN (50), la réexposition avait duré respectivement 2 et 2,5 mois, la mort survenant 14 et 5 jours après l'arrêt du traitement.

Dans le cas n° 13 de TOGHILL (60) la mort survenait en 7 semaines après une 2ème exposition.

Les autres cas rapportés, par PERRET (46) MADDREY (36) et RODMAN (51) n'ont eu qu'une seule exposition. Un mort dans un tableau d'acidose lactique (46), un autre dans un tableau de coma hépatique précédé de confusion mentale, 41 jours après le retrait du médicament (36) .

Les patients décrits par RODMAN (51) avaient été exposés 3 mois à l'ALDOMET. L'exitus survenait respectivement 6 semaines et 15 jours après l'arrêt.

— HEPATITE CHRONIQUE ACTIVE :

THOMAS (58), relate un malade qui a pris de la methyldopa pendant 6,5 mois et qui dans le 4ème mois suivant l'arrêt de la drogue, est mort d'encéphalopathie hépatique. Il faut toutefois signaler que dans le mois précédent la mort, un médicament hépatotoxique avait été prescrit : I.N.H. pour suspicion de tuberculose pulmonaire.

Dans l'observation d'HYER (27), le malade a été emporté 10 semaines après son hospitalisation, par une bronchopneumonie paraissant mineure alors que l'ictère s'améliorait.

— Le 10ème cas mortel est celui rapporté par TOGHILL (60) mort en 2 jours d'hémorragie rétro-péritonéale, 3 semaines suivant la prise de methyldopa. Mais sur cirrhose préexistante.

Dans tous les cas mortels, où l'autopsie était pratiquée, le foie était assez petit, ratatiné avec une capsule plissée.

Dans les cas évoluant favorablement, ce sont les paramètres biologiques qui se normalisent en premier, de 15 jours à 6 mois sauf cas particulier (observation n° 1 de PALIARD). Puis les signes cliniques, l'hépatomégalie régressant le plus lentement, surtout après une longue exposition à la methyldopa.

Sur le plan général, on peut conclure que les hépatites chroniques à l'ALDOMET ont en général un pronostic assez favorable.



DIAGNOSTIC

Aucune manifestation clinique, biologique, histologique ne présente un caractère spécifique de l'hépatotoxicité de l'ALDOMET.

Le critère le plus important repose sur la connaissance par le médecin prescripteur, qu'une hépatite peut compliquer le traitement par la methyldopa.

Il faut rechercher systématiquement au cours des premiers mois de traitement des signes d'appel de l'atteinte hépatique, tels que fièvre, frissons, fatiguabilité anormale, nausées ou vomissements, urines sombres, ou bien douleurs de l'hypochondre droit, ou éruption cutanée.

Dès l'apparition d'un ou de plusieurs de ces signes, il faut pratiquer un bilan biologique hépatique. S'il décèle des anomalies, il vaut mieux interrompre de suite le traitement et pratiquer une ponction biopsie hépatique, qui seule établira avec précision le diagnostic.

Quelques auteurs ont essayé de rechercher des critères qui permettraient de distinguer l'hépatite à l'ALDOMET de l'hépatite virale.

— ELIASTAM (13) a étudié les caractères ultramicroscopiques ; la lésion de l'hépatocyte est diffuse mais variable et en tous cas non distincte de celle décrite dans l'hépatite virale.

— Pour SCHWEITZER (54) une lésion de nécrose fortement zonale, périportale, pourrait aider à différencier de l'hépatite virale où la nécrose est plus sévère au centre, mais sans lisière zonale bien tranchante.

Les altérations régénératives (cytoplasme gonflé, davantage de chromatine nucléaire primitive) seraient également en faveur de l'hépatite à l'ALDOMET.

— Enfin TOGHILL (60) a noté que le mélange d'infiltrats inflammatoires et la présence d'éosinophiles pourraient aider à distinguer le traumatisme hépatique dû à la methyldopa de celui de l'hépatite virale.

— En fait aucun de ces critères ne peut être valablement étendu à l'ensemble des cas. Ils ressemblent fort à quelque particularité rencontrée d'un cas à l'autre. On ne peut les retenir pour affirmer le dommage hépatique causé par l'ALDOMET.



PHYSIO-PATHOLOGIE

PATHOGENIE



- Parfois survenue des symptômes quelques semaines après l'arrêt du médicament.
- La réintroduction du médicament qui entraîne une réponse plus rapide et plus intense.
- Les lésions hépatiques pouvaient être associées avec fièvre, éosinophilie, éruptions cutanées ou test de COOMBS positif.
- L'image histologique qui variait parfois considérablement d'une observation à l'autre.

Deux exemples ont permis d'envisager une éventuelle désensibilisation.

ELKINGTON (14) réadministre à 2 reprises la methyldopa à un malade ; la période de latence diminue, mais lors de chaque nouvelle exposition, l'intensité des symptômes diminue et lors de la dernière prise de médicament, seules les perturbations biologiques apparaissent.

RODMAN (Cas n° 6) (51) expose lui aussi son malade à 3 reprises à la methyldopa.

Lors de la dernière réintroduction, les symptômes persistent, ne sont pas aggravés, sauf l'hépatomégalie qui augmente légèrement. Mais bien que le médicament soit poursuivi plus de trois mois après l'apparition des premiers signes cliniques, les tests biologiques se normalisent malgré la continuation de l'ALDOMET.

Par contre dans les autres cas, une reprise du traitement diminuait le temps de latence et entraînait souvent une aggravation pouvant conduire jusqu'à la mort.

Aucune relation entre la dose et l'importance des lésions n'a pu être établie.

Les plus petites doses pour faire apparaître des symptômes ont été décrites par MILLER (38) et BONKOWSKY (3).

Pour MILLER (38), symptômes après 1 gr et dose totale de 3,25 gr. avec lésion histologique : hépatite granulomateuse.

Pour BONKOWSKY (3) les symptômes apparaissent après 5,25 gr et une dose totale de 9 gr ; à l'histologie hépatite aigue.

Dans les deux cas une rechute se produit après une dose unique de 250 mg.

Un cas d'hépatite chronique active a été décrit par WILLIAMS (64) avec une dose totale de 25 g tandis qu'un second malade après 540 g ne montrait pas de lésion histologique.

Dans le cas de HYER (27), 1140 g de methyldopa n'ont provoqué qu'une hépatite chronique active, alors que chez le cas n° 2 de MADDREY (36), 64,5 g ont suffi pour provoquer la mort par hépatite fulminante.

Donc tous ces arguments inciteraient à pencher pour la thèse de l'hypersensibilité, mais aucun ne permet de conclure formellement.

2) Hépatotoxicité vraie :

D'après Charles SICOT, elle se caractérise par la possibilité de reproduction expérimentale, par une relation entre la dose et les effets, par un intervalle à peu près constant et bref entre l'administration de la drogue et la survenue des lésions, et par des anomalies histologiques toujours identiques pour un même produit.

Récemment des auteurs américains, DYBING (12), MITCHELL (39), NELSON et al (40), en tenant compte du nombre de formes asymptomatiques, et de la ressemblance du syndrome avec celui induit par l'isoniazide, ont recherché une éventuelle hépatotoxicité directe de la methyldopa. Pour eux, le traumatisme hépatique n'est pas "réserve" à de rares individus "idiosyncrasiques".

Pour étayer leur recherche ils mettent en incubation des microsomes d'hépatocytes de rat avec de la methyldopa tritiée, en présence d'un système produisant NADPH. Ils prouvent ainsi l'existence d'une grande quantité de liaisons covalentes qui apparaît seulement en présence de NADPH + Oxygène ; ces liaisons étaient inhibées par une atmosphère ayant un rapport de CO/O₂ de 9/1 ce qui démontre l'implication du cytochrome P 450.

La liaison covalente de la methyldopa était également inhibée par la superoxide dismutase, l'acide ascorbique (1 mM), l'éthylène diamine (20 mM) et glutathione (1mM), donc l'activation par l'anion superoxide faisait probablement apparaître un radical semi quinone.

Puis ils constatent que ces liaisons covalentes sont également inhibées par des équivalents comme la L DOPA, DOPAMINE, EPINEPHRINE, NOREPINEPHRINE, CATECHOLS et RESORCINOL, mais non par la 3-O-methyldopa.

En remplaçant ensuite le système microsomal de rat par des microsomes hépatiques humains ou par une xanthine oxydase, ils obtiennent également une inhibition de la liaison par la superoxyde dismutase.

Ces travaux leurs permettent de conclure que l'activation métabolique par l'anion superoxide peut jouer un rôle dans l'hépatotoxicité de l'un ou l'autre des catechols.

De plus il arrivent à considérer l'oxyhémoglobine des hématies comme une "forme limite" d'anion superoxide qui activerait aussi l'alphamethyldopa en un métabolite toxique. Cette réaction pourrait être responsable des désordres sanguins induits par la methyldopa tels que les tests de COOMBS positifs et l'hémolyse auto immune.

A la suite de ces travaux, il semble que l'on soit autorisé à retenir un certain degré d'hépatotoxicité directe pour la methyldopa. Cependant on ne saurait adhérer entièrement à ce mécanisme. Il semble plus raisonnable de penser que l'hypersensibilité est responsable de la grande majorité des cas d'hépatite à la methyldopa, associée selon les patients à un certain degré d'hépatotoxicité directe.



CONCLUSIONS



Notre travail a pour but d'attirer l'attention sur les hépatopathies engendrées par l'administration de methyldopa.

3 observations et une revue des cas rapportés dans la littérature par 46 auteurs servaient de base à cette étude (140 cas avec symptômes et/ou anomalies biologiques).

La fréquence réelle est difficile à chiffrer en l'absence d'examen histologique systématique, mais selon les séries importantes les altérations des fonctions hépatiques se situent entre 0 et 35 % avec une moyenne de 6,3 % sur 823 en 1969, et pour nous depuis 1969, à partir de 878 cas de 7,8 %.

Les formes asymptomatiques caractérisées par des anomalies biologiques, représentent globalement 5,58 % des cas soumis à la prise de methyldopa ; et s'observent pour 54 des 140 cas étudiés (38,5 %).

Les formes apparentes constituent les différents aspects de l'hépatite dont le début bien défini dans 62 cas est le plus souvent insidieux (76 %) qu'aigu (24 %), avec fièvre volontiers de type angiocholitique accompagnée de frissons, de myalgies et de douleurs de l'hypochondre droit et d'éruption cutanée (8,6 %).

L'ictère d'intensité variable est présent dans 80 % des cas, de courte durée, s'accompagne d'une hépatomégalie (39 %) en général modérée jusqu'à 3 travers de doigt.

Les anomalies biologiques sont représentées par l'élévation des transaminases presque constante, des phosphatases alcalines à plus de 2 fois le taux normal (47 %). Les réactions immunologiques se rencontrent essentiellement dans les hépatites chroniques active. Un test de COOMBS positif dans 8 cas (9 %).

Les examens anatomopathologiques résultant de biopsies hépatiques n'ont été effectués que dans 69 cas et permettent de reconnaître :

- 4 cas sans altérations 5,7 %
- 37 cas d'hépatite aiguë 54,6 %
- 3 cas d'hépatite cholestatique 4,3 %
- 15 cas d'hépatite chronique active 21,7 %
- 3 cas d'hépatite chronique persistante
- 6 cas d'évolution cirrhogène 8,6 %
- 1 cas d'hépatite granulomateuse

L'évolution apparaît ainsi :

- pour les hépatites aiguës : 7 cas d'hépatite fulminante mortelle, l'évolution vers l'hépatite chronique active (1 cas) ou persistante (3 cas). Dans 27 cas l'évolution clinique et biologique est favorable en 2 à 6 mois.
- pour les hépatites chronique active, 2 cas ont une évolution mortelle, une évolution favorable s'observe vers un an.

- pour les hépatites à évolution cirrhogène, la stabilisation ou l'amélioration est possible, comme en témoigne notre observation.
- au total 10 cas mortels sont mentionnés.

Deux conceptions pathogéniques sont invoquées :

- Toxicité vraie du produit, mais cette hypothèse seule est peu compatible avec le petit nombre de cas par rapport au nombre de sujets soumis à la prise de methyldopa.
- Les phénomènes d'hypersensibilité et de terrain particulier sont plus vraisemblables.

Le danger de la réintroduction du produit doit être souligné en raison des 3 cas mortels par hépatite fulminante, observés dans de telles circonstances.

Vu, le Doyen de la Faculté LYON-SUD

Professeur J. NORMAND

Le Président de la Thèse

Professeur A. BEL

Vu et Permis d'Imprimer

LYON, le 5 Juin 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

1. BAYLISS R.I.S. et al.
Methyldopa in the treatment of hypertension.
Lancet 1 - 763 - 1962.
2. BENHAMOU J.P.
L'hépatite chronique active.
In Acquis med. recent.
Journal med. annu. Broussais La Charité PARIS 1977
3. BONKOWSKY H.L. et al.
Colitis and Hepatitis caused by methyldopa.
JAMA 236 (14) - 1602, 3 - 1976.
4. BROUILLARD R.P. et al.
Methyldopa associated hepatitis.
JAMA 224 - 904 - 1973.
5. CACACE L.G. et COHEN M.
 α Methyldopa (ALDOMET) hepatitis.
Report of a case and review of the litterature.
Drug int. clin. pharm. 3 - 144, 152,- 1976.
6. CACHIN M.
Hépatites toxiques et médicamenteuses.
E.M.C. 7015 - M 10 - 7 - 1977.
7. CANNON D.J. et LARAGH J.H.
Treatment of hypertension with α methyldopa.
Pharmakotherapie 1 - 171, 184 - 1963.
8. COLWILL J.M. et al.
Alpha methyldopa and hydrochlorothiazide.
A controlled study of their comparative effectiveness as antihypertensive agents.
New England J. Med. 271 - 696-703 - 1964.
9. COTTON S.G.
Methyldopa and haemolytic anemia.
Brit. Med. J. 2 - 165 - 1966.
10. COUNCIL ON DRUGS.
Report of the American Medical Association.
JAMA 186 - 504 - 1963.
11. DALEY D. et EVANS B.
Another hypotensive agent : methyldopa.
Brit. Med. J. 2 - 156 - 1962.

12. DYBING E. et al.
Oxidation of α methyl dopa and other catechols by cytochrome P 450. generated superoxide anion possible mechanism of methyl dopa hepatitis.
13. ELIASTAM M. et al.
Hepatitis Arthritis and Lupus cell phenomena caused by methyl dopa.
Am. J. Dig. Dis. 16 - 1014, 8 - 1971.
14. ELKINGTON S.G. et al.
Hepatic injury caused by L. α methyl dopa.
Circulation 40 - 589, 95 - 1969.
15. FORRESTER T.M. et SHIRRIFFS G.G.
Methyl dopa and Methoserpidine in hypertension.
A double blind trial.
Lancet 1 - 141 - 1967.
16. F.D.A.
Clinical Experience Abstract.

Nº	670901 - 027 - 00301	690801 - 195 - 00401
	671201 - 064 - 00201	670901 - 170 - 00701.
17. GILLEPSIE L. jr et al.
Clinical and chemical studies with α methyl dopa in patients with hypertension.
Circulation 25 - 281, 291 - 1962.
18. GILMORE B.L. et FREIS E.O.
Methyl dopa in treatment of hypertension.
Med. Ann. DC 34 - 13, 18 - 1965.
19. GIRWOOD R.H.
Death after taking medicaments.
Brit. Med. J. 1 - 501 - 504 - 1974.
20. GOLDSTEIN G.B. et al.
Drug induced active chronic hepatitis.
Am. J. Dig. Dis. - 18 - 177, 184 - 1973.
21. HAMILTON M. et KOPELMAN H.
Treatment of severe hypertension with methyl dopa.
Brit. Med. J. 1 - 151 - 1963.
22. HECHT Y. et MUSINOVICI V.
Hépatite chronique.
Revue du Praticien 24 - (3) - 239, 253, 1974.
23. HOFFBRAND B.I. et al.
Cholestatic jaundice due to methyl dopa.
Brit. Med. J. 3 - 559 - 1974.
24. HORWITZ D. et SJOERDSMA A.
Use of two enzyme inhibitors in hypertension therapy.

Postgraduate Medicine 34 - 140, 144 - 1963.

25. HORWITZ D. et al.
Effects of methyldopa in fifty patients.
Clin. Pharmacol. Thera 8 - 224, 234 - 1967.
26. HOYUMPA A.M. jr et al.
Methyldopa hepatitis ; report of three cases.
Am. J. Dig. Dis. 18 - 213, 222 - 1973.
27. HYER S.L. et al.
Cirrhosis and haemolysis complicating methyldopa treatment.
Brit. Med. J. 1 - (6065) - 879 - 1977.
28. IRVINE R.O.H. et al.
Methyldopa in treatment of hypertension.
Lancet 1 - 300, 4 - 1962.
29. ISAL J.P. et CAULIN C.
Hépatite et Methyldopa (ALDOMET).
Revue de Médecine 34 - 1693, 95 - 1977.
30. JANKOWSKI J.M. et al.
Pathologie hépatique iatrogène.
A propos de 3 produits d'usage courant : rifampicine, α methyldopa et oestroprogestatifs.
Ouest Medical 30 (12) - 853, 58 - 1977.
31. KLAPPER M.S. et al.
A clinical study of methyldopa as an antihypertensive agent.
Med. Times 91 - 99, 102 - 1963.
32. LANCET : Editorial.
Methyldopa hepatitis.
Lancet 2 - (7980) - 299 - 1976.
33. LAUWERS P. et al.
Methyldopa in the treatment of hypertension.
Brit Med. J. 1 - 295 - 300 - 1963.
34. LEONARD G.W. et al.
Treatment of hypertension with methyldopa alone or combined with diuretics and/or guanethidine.
Report of 63 cases.
Amer. Heart. J. 69 - 610 - 1965.
35. MACKIE I.J.
Drug induced hepatitis ?
Med. J. Aust. 2 - 113, 14 - 1971.
36. MADDREY W.C. et BOITNOTT J.K.
Severe hepatitis from methyldopa.
Gastroenterology 68 (2) - 351, 60 - 1975.

37. MADDREY W.C. et al.
Drug induced chronic liver disease.
Gastroenterology - 72 (6) - 1348, 53 - 1977.
38. MILLER A.C. Jr. et al.
Methyldopa induced granulomatous hepatitis.
JAMA 235 (18) - 2001, 2002 - 1976.
39. MITCHELL J.R.
Metabolic activation of methyldopa by superoxide. Anion in human liver et erythrocytes.
Gastroenterology 69 - (1) - 847 - 1975.
40. MITCHELL J.R. et al.
Metabolic activations, biochemical bases for many drug induced liver injuries.
Progress in Liver Diseases 5 - 259, 79 - 1976.
41. MORIN Y. et al.
Methyldopa, clinical studies in arterial hyper tension.
Amer. J. Med. Sci. 248 - 633, 39 - 1964.
42. OATES J.A. et al.
Decarboxylase inhibition and blood pressure reduction by methyl-3-4- dihydroxy DL ...
phenylalanine.
Science 131 - 1890 - 1960.
43. ORLANDI et MARUBINI.
In Liver and Drugs.
Ed. by Orlandi et Zezequel.
London - New York Academic Press 236, 39 - 1972.
44. PATON A.
Jaundice and methyldopa.
Brit. Med. J. 2 - 116 - 1969.
45. PEARSON M. et al.
ALDOMET interference with the BABSON method of SGOT analysis.
Med. J. Aust. 2 - 84, 85 - 1972.
46. PERRET C. et al.
Le rôle de la nécrose hépatique dans la pathogénèse de l'acidose lactique spontanée.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift - 97 - 666, 67 - 1967.
47. PESSAYRE D. et al.
Hépatite chronique, cirrhose et sclérose hépato-portale d'origine médicamenteuse.
Entretiens de Bichat Thérapeutique 157, 58 - 1976.
48. POPPER H. et SCAFFNER F.
Chronic hépatitis ; taxonomic, étiologic and therapeutic problems.
Progress in Liver Diseases 5 - 531, 54 - 1976.
49. PUGSLEY E.B.
Adverse reaction to methyldopa.
Can. Med. Assoc. J. 106 - 1064 - 1972.

50. REHMAN O.U. et al.
Methyldopa induced sub massive hépatic necrosis.
JAMA - 224 - 1390, 92 - 1973.
51. RODMAN J.S. et al.
Methyldopa hépatitis. A report of six cases and review of the litterature.
Am. J. Med. - 60 - (7) - 941, 48 - 1976.
52. SATALINE L.
Delayed hepatotoxicity from methyldopa.
Conn. Med. 39 (12) - 775, 76 - 1975.
53. SATALINE L. et al.
Letter : Methyldopa toxicity.
Gastroenterology 70 (1) - 148, 49 - 1976.
54. SCHWEITZER I.L. et al.
Acute sub massive hepatic necrosis due to methyldopa. A case demonstrating possible initiation of chronic liver disease.
Gastroenterology 66 (2) - 1203, 211 - 1974.
55. SHEPS S.G. et al.
Methyldopa for treatment of hypertension.
JAMA 184 - 616, 21 - 1963.
56. SMITH W.M. et al.
Cooperative clinical trial of alpha methyldopa.
Ann.Intern. Med. 65 - 657, 71 - 1966.
57. THERY J.P. et al.
Hépatite après methyldopa (lettre).
Nouvelle Presse Medicale 5 (42) - 2888, 89 - 1976.
58. THOMAS E. et al.
Methyldopa induced liver injury. Rapid progression to fatal post necrotic cirrhosis.
Arch. Pathol. Labo. Med. 100 - (3) - 132, 35 - 1976.
59. TOGHILL P.J. et al.
Proceedings liver damage in patients taking methyldopa.
Gut 15 - 342, 43 - 1974.
60. TOGHILL P.J. et al.
Methyldopa liver damage.
Brit. Med. J. 3 - 545, 48 - 1974.
61. TYSELL J.E. Jr. et al.
Hepatitis induced by methyldopa (ALDOMET).
Report of a case and review of the litterature.
Am. J. Dig. Dis. 16 - 848, 55 - 1971.
62. VALICENTI P. et al.
Hepatitis por methyldopa.

Actualizacion con motivo de un caso.

Revista clinica espanola 143 (2) - 191, 95 - 1976.

63. WEILL M.H. et BARBOUR B.H.

Alpha methyldopa for the treatment of hypertension : Clinical and pharmacodynamic studies.
Circulation 28 165, 74 - 1963.

64. WILLIAMS E.R. et al.

Liver damage in patients on methyldopa.

Journal of ther and clin. Res. 1 - 5-7 - 1967.

65. WONG M.L.

Hepatocellular damage due to methyldopa.

Med. J. of Malaya 25 - 218, 19 - 1971.

66. WYBURN-MASON R. et al.

Jaundice and methyldopa.

Brit. Med. J. 1 - 780 - 1969.

67. ZARDAY Z. et al.

Severe liver toxicity after methyldopa.

New York J. Med. 67 - 1897, 99 - 1967.

68. ZENOS A.

Zur frage der nebenwirkungen von methyldopa auf die leber.

Z Gesamte Inn Med. 32 (7) - 168, 71 - 1977.

69. ZIMMERMAN H.J.

Liver disease caused by medicinal agents.

Med. Clin. North. Am. 59 (4) - 897, 907 - 1975.

- *70. GROOTE J. (de) et al.

Acute and chronic liver disease due to methyldopa

In GEROK W. et SICKINGER K. ed.

Drugs and the liver.

STUTTGART Schattauer - 1975.

- *71. MILLER J.P.

Febrile reaction to methyldopa with hepatotoxicity.

Va Med. Mon. 97 - 159, 62 - 1970.

- *72. STENBAECK O.

Liver injuries caused by methyldopa.

T. Norsk Laegeforen 90 - 1296 - 1970.

- * 73. THOMAS E.

Methyldopa liver injury.

J. Assoc. Physicians INDIA 24 (12) - 851, 53 - 1976.

(*) Références qui n'ont pu être consultées.

TABLE DES MATIERES

Introduction 1

Observation du Pr Agrégé R. TETE 3

Observations du Pr. Agrégé PALIARD 11

Revue de la littérature mondiale 16

Circonstances Etiologiques 42

Aspects cliniques 45

Données de laboratoire 48

Anatomie Pathologie - Ponction - Biopsie hépatique . . . 52

Evolution 57

Diagnostic 60

Physio-pathologie - Pathogénie 62

Conclusions 66

Bibliographie 69

